

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | | |
|--|--|---|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 413/04, 498/06, 417/04, A61K 31/535, 31/54, 31/47, C07D 413/14, 417/14 // (C07D 498/06, 265:00, 221:00) | | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/37641 |
| | | | (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Juli 1999 (29.07.99) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00096 | | ENDERMANN, Rainer [DE/DE]; In den Birken 152a, D-42113 Wuppertal (DE). KROLL, Hein-Peter [DE/DE]; Pahlkestrasse 96, D-42115 Wuppertal (DE). | |
| (22) Internationales Anmeldedatum: 9. Januar 1999 (09.01.99) | | (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE). | |
| (30) Prioritätsdaten: 198 02 239.5 22. Januar 1998 (22.01.98) DE | | (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). | |
| (71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). | | Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> | |
| (72) Erfinder; und | | | |
| (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): BARTEL, Stephan [DE/DE]; Margarethenhöhe 7, D-51465 Bergisch Gladbach (DE). GUARNIERI, Walter [IT/DE]; Wiesenstrasse 3, D-53909 Zülpich (DE). HÄBICH, Dieter [DE/DE]; Krummacherstrasse 82, D-42115 Wuppertal (DE). RADDATZ, Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, D-51065 Köln (DE). RIEDL, Bernd [DE/DE]; Von-der-Goltz-Strasse 7, D-42329 Wuppertal (DE). ROSENTRETER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, D-42439 Wuppertal (DE). RUPPELT, Martin [DE/DE]; Von-der-Goltz-Strasse 7, D-42329 Wuppertal (DE). STOLLE, Andreas [DE/US]; 115 Oak Ridge Lane, Milford, CT 06460 (US). WILD, Hanno [DE/DE]; Ausblick 128, D-42113 Wuppertal (DE). | | | |
| (54) Title: NOVEL BICYCLENE-SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES | | | |
| (54) Bezeichnung: NEUE MIT BICYCLEN SUBSTITUIERTE OXAZOLIDINONE | | | |
| (57) Abstract | | | |
| <p>The present invention relates to novel bicyclene-substituted oxazolidinones, to a method for the production and to the use thereof as medicaments, especially as antibacterial medicaments.</p> | | | |
| (57) Zusammenfassung | | | |
| <p>Die vorliegende Erfindung betrifft neue, mit Bicyclen substituierte Oxazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.</p> | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauritanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Neue mit Bicyclen substituierte Oxazolidinone

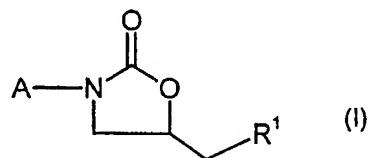
Die vorliegende Erfindung betrifft neue, mit Bicyclen substituierte Oxazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als 5 antibakterielle Arzneimittel.

Aus den Publikationen US 5 254 577, US 4 705 799, EP 311 090, EP 312 000 und C.H. Park et al., J. Med. Chem. 35, 1156 (1992), sind N-Aryloxazolidinone mit 10 antibakterieller Wirkung bekannt. Außerdem sind 3-(Stickstoff-substituierte)phenyl-5-beta-amidomethyloxazolidin-2-one aus der EP 609 905 A1 bekannt.

Ferner sind in der EP 609 441 und EP 657 440 Oxazolidinonderivate mit einer Mono-aminoxidase-inhibitorischen Wirkung und in der EP 645 376 mit Wirkung als 15 Adhäsionsrezeptor-Antagonisten publiziert.

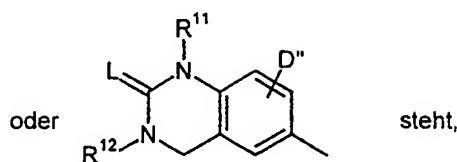
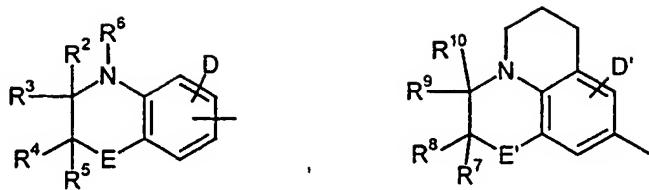
Weitere Oxazolidinone mit antibakterieller Wirkung wurden bereits in unseren Anmeldungen EP 694 543, EP 693 491, EP 694 544, EP 697 412, EP 738 726, EP 785 197, EP 785 201, EP 785 200, EP 789 025 und EP 789 026 beschrieben.

20 Die vorliegende Erfindung betrifft neue, mit Bicyclen substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I),



25 in welcher

A für Reste der Formeln



worin

5 D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy, Halogen, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylthio oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

E und E' gleich oder verschieden sind und die $-\text{CH}_2-$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel $-\text{SO}$ oder $-\text{SO}_2$ bedeuten,

15

L ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel $=NR^{13}$ bedeutet,

worin

20

R¹³ Wasserstoff, Phenyl, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, die ihrerseits ein- bis mehrfach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Halogen substituiert sein können,

10

oder

R² und R³, R⁴ und R⁵, R⁷ und R⁸ und/oder R⁹ und R¹⁰ gemeinsam Gruppen der Formel =O, =CH₂ oder =CHR¹⁴ bilden,

15

worin

R¹⁴ Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

25

R⁶, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

30

einen Rest der Formel -CO-R¹⁵ bedeuten,

worin

5 R¹⁵ Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, ein 5- bis 7-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, wobei die unter R¹⁵ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

10 R¹⁶ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR¹⁶, -O-SO₂-R¹⁷ oder -NR¹⁸R¹⁹ steht,

worin

15 R¹⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

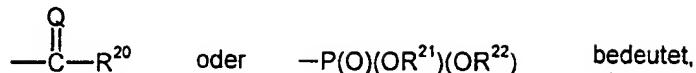
25 R¹⁸ und R¹⁹ Wasserstoff bedeuten,

oder

30 R¹⁸ Wasserstoff bedeutet,

und

R¹⁹ einen Rest der Formel



5

worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

10

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

15

R²⁰ Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

20

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R²⁰ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

25

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocyclus aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

30

oder

5 R^{20} einen Rest der Formel $-NR^{23}R^{24}$ bedeutet,

worin

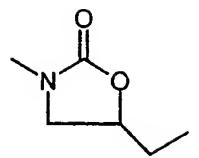
10 R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N gebundenes Morpholin substituiert ist,

15 R^{21} und R^{22} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

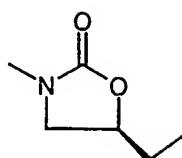
und deren Salze.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

25 Folgendes Formelschema veranschaulicht die entsprechend gekennzeichneten Schreibweisen für enantiomerenreine und racemische Formen:



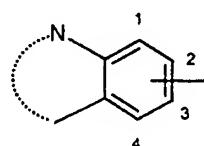
(A) (Racemat)



(B) (Enantiomer)

Im Rahmen der Erfindung kann das Oxazolidiningerüst an den heterocyclischen Rest über folgende Positionen angebunden werden:

5



Bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in den Positionen 2 und 3 angebunden. Besonders bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in der Position 3 angebunden.

10

Physiologisch unbedenkliche Salze der neuen, mit Bicyclen substituierten Oxazolidinone können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, 15 Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

15

Als Salze können weiterhin Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie 20 beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

25

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Ring, der als Heteroatome bis zu 3 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann. Beispielsweise werden genannt: Pyrrolyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl. Bevorzugt sind Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Isothiazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl und Oxazolyl.

Im weiteren Substitutionsfeld steht Heterocyclus auch für einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Ring, der als Heteroatome bis zu 2 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann. Bevorzugt werden genannt: Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist der Cyclopropyl-, Cyclopentan- und der Cyclohexanring. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Acyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigacylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Acylreste sind Acetyl und Propionyl.

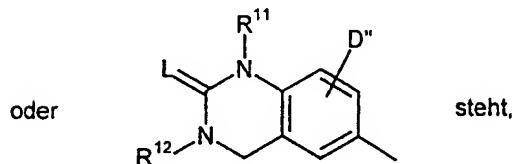
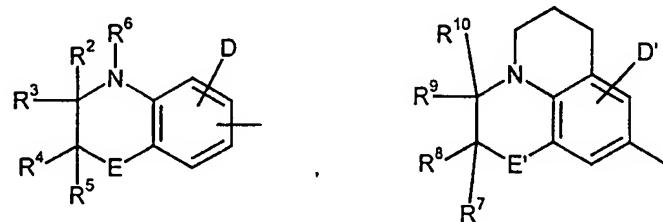
Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexaoxycarbonyl.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

10 in welcher

A für Reste der Formeln



15

worin

D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Formyl, Trifluormethyl oder Nitro bedeuten,

20

E und E' gleich oder verschieden sind und die -CH₂-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -SO oder -SO₂ bedeuten,

5 L ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel -NR¹³ bedeutet,

worin

10 R¹³ Wasserstoff, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, die ihrerseits ein- bis mehrfach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein können,

20 oder

25 R² und R³, R⁴ und R⁵, R⁷ und R⁸ und/oder R⁹ und R¹⁰ gemeinsam Gruppen der Formel =O, =CH₂ oder =CHR¹⁴ bilden,

worin

30 R¹⁴ Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl oder Furyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R⁶, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

5

einen Rest der Formel -CO-R¹⁵ bedeuten,

worin

10

R¹⁵ Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl, Pyrimidyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, wobei die unter R¹⁵ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluoromethyl, Nitro, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

15

20

R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR¹⁶, -O-SO₂-R¹⁷ oder -NR¹⁸R¹⁹ steht,

worin

25

R¹⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

30

R¹⁸ und R¹⁹ Wasserstoff bedeuten,

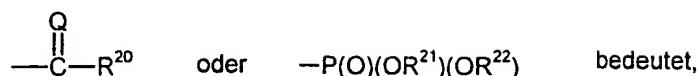
oder

R¹⁸ Wasserstoff bedeutet,

5

und

R¹⁹ einen Rest der Formel



10

worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

15

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

20

R²⁰ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

25

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R²⁰ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

5 R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

oder

10 R²⁰ einen Rest der Formel -NR²³R²⁴ bedeutet,

worin

15 R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morphin substituiert ist,

20 R²¹ und R²² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

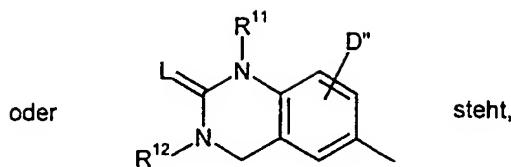
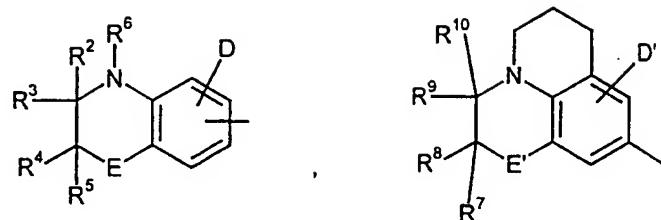
und deren Salze.

25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A für Reste der Formeln



5 worin

D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff bedeuten,

E und E' gleich oder verschieden sind und die -CH₂-Gruppe, ein Sauerstoff-

10 oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -SO oder -SO₂ bedeuten,

L ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel -NR¹³ bedeutet,

15

worin

R¹³ Wasserstoff, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlen-

stoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, die ihrerseits ein- bis mehrfach durch Methoxy, Fluor oder Chlor substituiert sein können,

5 R^2 und R^3 , R^4 und R^5 , R^7 und R^8 und/oder R^9 und R^{10} gemeinsam Gruppen der Formel $=O$, $=CH_2$ oder $=CHR^{14}$ bilden,

worin

10 R^{14} Phenyl oder Pyridyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach durch Fluor, Chlor, oder durch Methoxy substituiert sind,

15 R^6 , R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

einen Rest der Formel $-CO-R^{15}$ bedeuten,

20 worin

25 R^{15} Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl, Pyrimidyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, wobei die unter R^{15} aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

30

R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR¹⁶, -O-SO₂-R¹⁷ oder -NR¹⁸R¹⁹ steht,

worin

5

R¹⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

10

R¹⁸ und R¹⁹ Wasserstoff bedeuten,

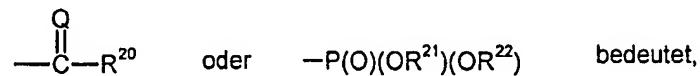
oder

15

R¹⁸ Wasserstoff bedeutet,

und

20 R¹⁹ einen Rest der Formel



worin

25

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

R²⁰ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

5 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R²⁰ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

10 oder

15 R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyl-oxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

20 oder

R²⁰ einen Rest der Formel -NR²³R²⁴ bedeutet,

worin

25 R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

30

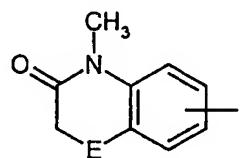
R²¹ und R²² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5 und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

10 in welcher

A für einen Rest der Formel



15

steht, worin

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder die CH₂-Gruppe bedeutet,

20 R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR¹⁶, -O-SO₂-R¹⁷ oder -NR¹⁸R¹⁹ steht,

worin

25 R¹⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R¹⁸ und R¹⁹ Wasserstoff bedeuten,

5

oder

R¹⁸ Wasserstoff bedeutet,

10

und

R¹⁹ einen Rest der Formel



15

worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

20

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

oder

R²⁰ einen Rest der Formel -NR²³R²⁴ bedeutet,

worin

R^{23} und R^{24} Wasserstoff bedeutet,

und deren Salze.

5 Ebenso besonders bevorzugt sind erfundungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

in welcher

10 A für einen Rest der Formel



in welcher

15 R (C_1 - C_3)-Alkyl bedeutet,

E ein Sauerstoffatom- oder Schwefelatom oder die $-CH_2$ -Gruppe bedeutet,

und

20

R^1 für einen Rest der Formel $-NH-R^{19}$ steht,

worin

25 R^{19} folgende Reste bedeutet

$-CO-CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CS-OCH_3$, $-CS-NH_2$

und deren Salze.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

5 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II),



in welcher

10 A die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst durch eine Reduktion in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III),

15 $A-NH_2 \quad (III)$

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

20 überführt,

in einem nächsten Schritt mit Chlorameisensäurebenzylester die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV),

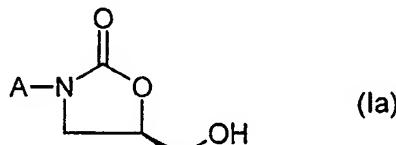
25 $A-NH-CO_2-CH_2-C_6H_5 \quad (IV)$

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

30 herstellt,

und abschließend mit Basen in inerten Lösemitteln und nachfolgender Umsetzung mit (R)-(-)-Glycidylbutyrat die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),



in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

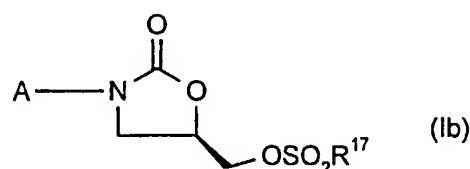
10

herstellt,

und

15

[B] diese durch Umsetzung mit (C₁-C₄)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib),



20

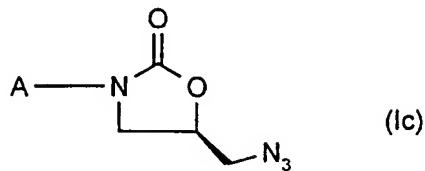
in welcher

A und R¹⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,

25

überführt,

anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic),



5

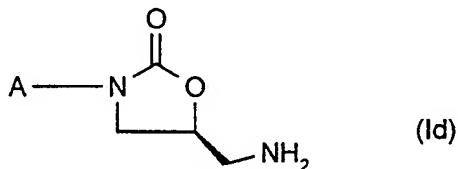
in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

10 herstellt,

in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit $(C_1-C_4-O)_3-P$ oder Ph_3P , vorzugsweise $(CH_3O)_3P$, in inerten Lösemitteln und mit Säuren oder durch katalytische Hydrierung in die Amine der allgemeinen Formel (Id),

15



in welcher

20 A die oben angegebene Bedeutung hat,

überführt,

25 und durch Umsetzung mit Acetanhydrid, Acetylchlorid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (V),

Y-CO-R²⁰ (V)

in welcher

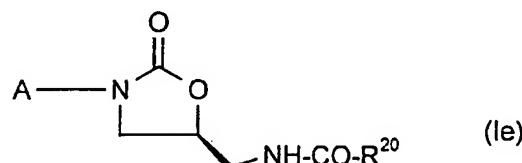
5

R²⁰ die oben angegebene Bedeutung hat,

und

10 Y für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest -OCOR²⁰ steht,

in Gegenwart einer Base in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie),



in welcher

A und R²⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,

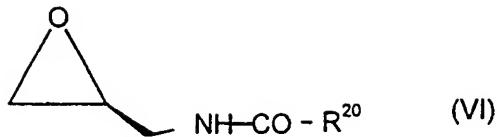
20

herstellt,

oder

25 [C] im Fall R¹ = -NH-CO-R²⁰

Verbindungen der allgemeinen Formel (III) direkt mit enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel (VI),



in welcher

5 R^{20} die oben angegebene Bedeutung hat,

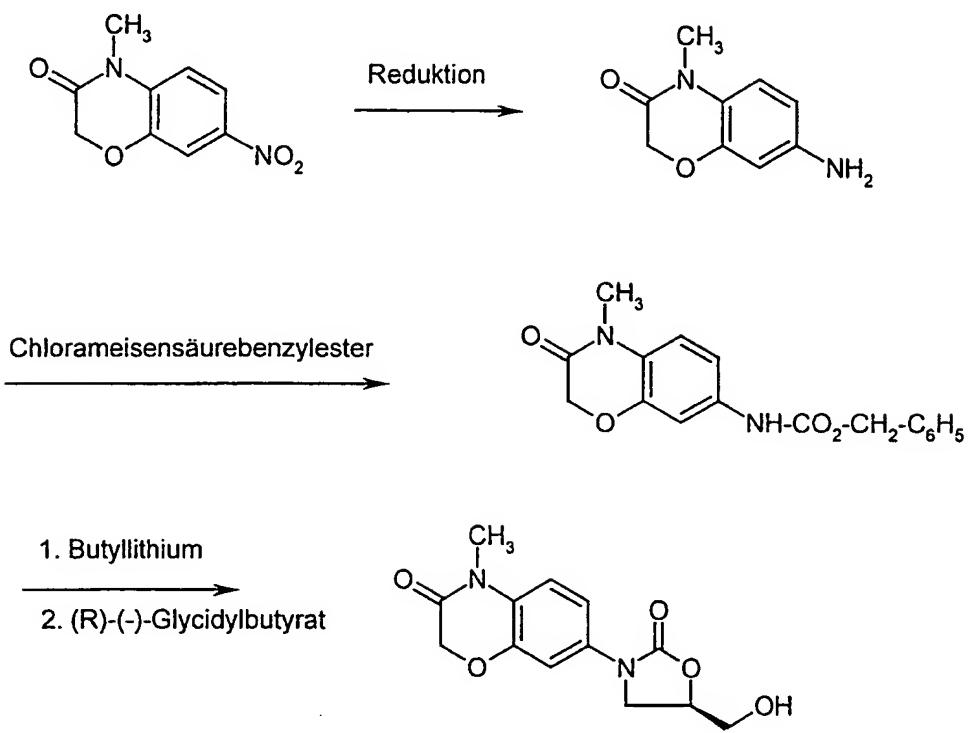
in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit eines Hilfsmittels zu enantiomerenreinen
Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) umsetzt

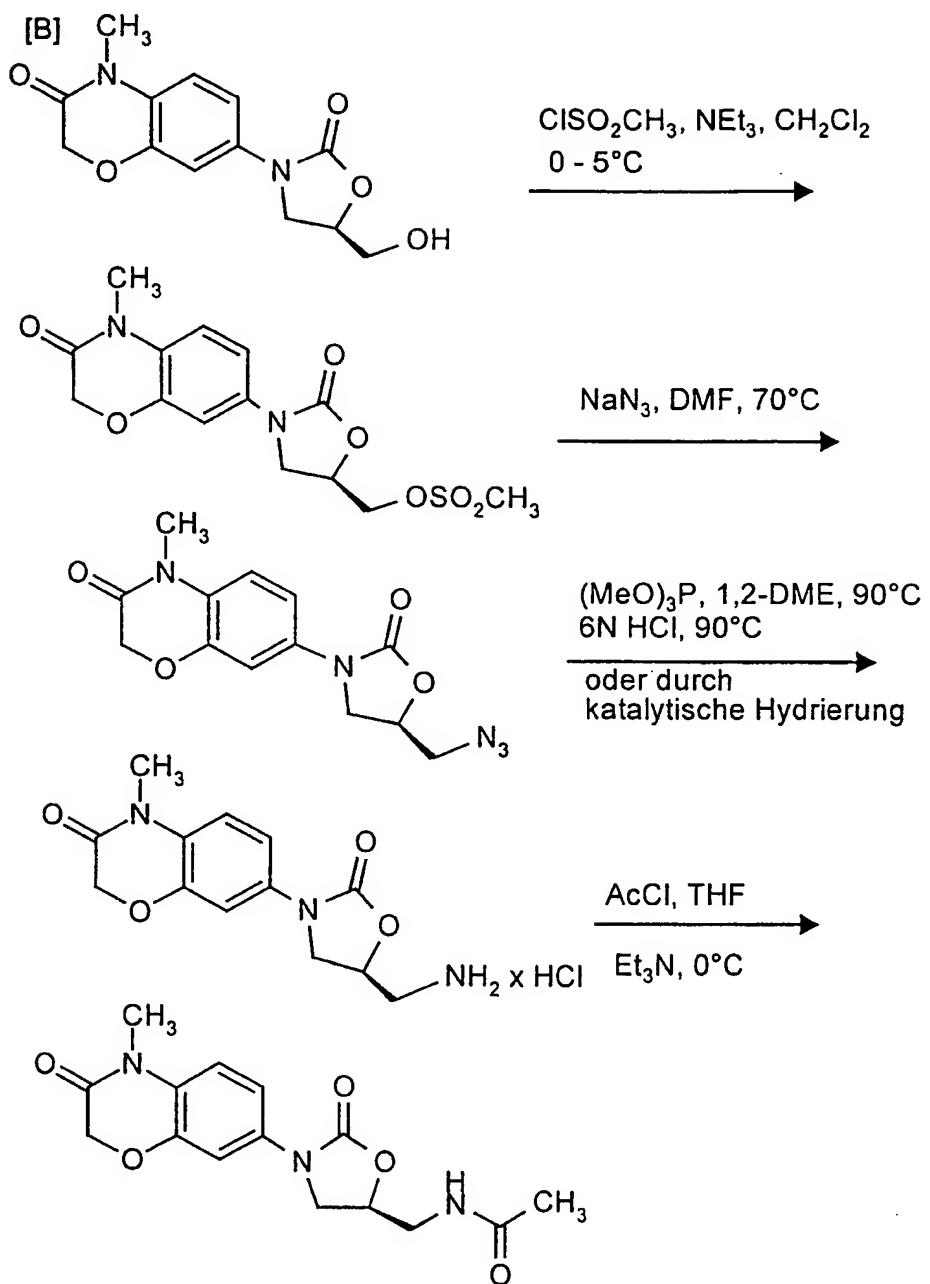
10 und im Fall der S-Oxide eine Oxidation mit m-Chlorperbenzoësäure anschließt

und gegebenenfalls im Fall R^6 , R^{11} und/oder $R^{12} \neq H$ eine Alkylierung nach üblichen
Methoden durchführt.

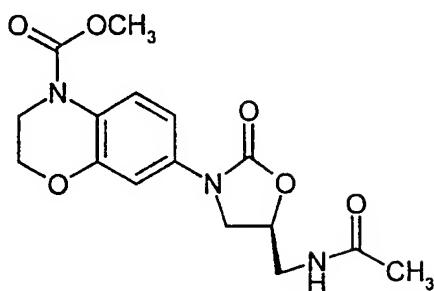
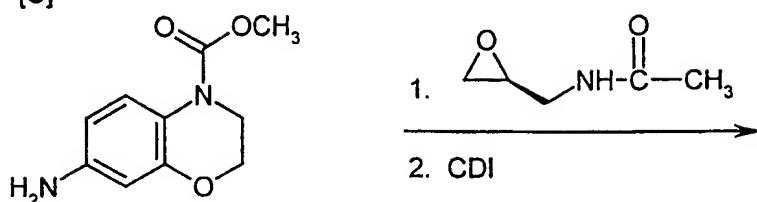
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]





[C]



Bevorzugt werden die Reduktionen mit Hydriden wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden sowie Boranen durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei

5 Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid (Red-Al) oder Boran-Tetrahydrofuran eingesetzt.

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis zum 10 jeweiligen Siedepunkt des Lösemittels, bevorzugt von -20°C bis +90°C.

Die Reduktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen oder deren Gemischen mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf 15 Tierekohle oder Platin oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators, durchgeführt werden.

Bevorzugt wird die Reaktion mit Hydriden wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei Natriumborhydrid, 20 Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumcyanoborhydrid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist Methanol.

10 Die Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester erfolgt in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise in Tetrahydrofuran.

15 Als Basen eignen sich im allgemeinen Natriumhydrogencarbonat, Natriummethanolat, Hydrazinhydrat, Kaliumcarbonat oder Caesiumcarbonat. Bevorzugt ist Natriumhydrogencarbonat.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (III), eingesetzt.

20 Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis +30°C, vorzugsweise bei 0°C.

Die Cyclisierung zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise in Tetrahydrofuran.

25 Als Basen eignen sich für diesen Schritt im allgemeinen Lithiumalkylverbindungen oder Lithium-N-silylamide, wie beispielsweise n-Butyllithium, Lithiumdiiso-propylamid oder Lithium-bistrimethylsilylamid, vorzugsweise Lithium-bistrimethylsilylamid oder n-Butyllithium.

30

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), eingesetzt.

5 Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis -50°C, vorzugsweise bei -78°C gearbeitet.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

10

Als Lösemittel für das Verfahren [B] eignen sich die üblichen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder tert.-Butylmethyl-ether oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethyl-phosphorsäuretriamid, oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Benzol, Dichlorbenzol, Xylol oder Toluol oder Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Essigester oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff oder Pyridin, Picolin oder N-Methylpiperidin. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden.

15

20

Als Basen eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten für das Verfahren [B] die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder organische Amine wie Ethyldiisopropylamin, Triethylamin, Picolin, Pyridine oder N-Methylpiperidin, oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid oder Lithium-N-silylalkylamide, wie beispielsweise Lithium-N-(bis)triphenylsilylamid oder Lithiumalkyle wie n-Butyllithium.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

5 Als Lösemittel für das Verfahren [C] eignen sich die üblichen Lösemittel. Bevorzugt sind Dichlormethan und Chloroform für die Umsetzung mit dem Epoxid und THF für den Ringschluß mit Carbonyldiimidazol (CDI).

10 Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, gearbeitet. Beim Ringschluß mit CDI liegt die Reaktions-temperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Tetrahydrofurans.

15 Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

20 Die Oxidation erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Methylenchlorid mit Oxidationsmitteln wie beispielsweise Metachlor-perbenzoësäure, Wasserstoffperoxid oder Peressigsäure, vorzugsweise mit Magnesium-monoperoxyphthalinsalz in einem Temperaturbereich von 0°C bis 80°C, bevorzugt von 0°C bis 40°C.

25 Als Lösemittel für die Alkylierung eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol oder Essigester oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan.

30 Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid.

Die Alkylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0°C bis +150°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis +100°C, bei Normaldruck durchgeführt.

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind in Abhängigkeit von der Definition des Substituenten A an sich bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren [vgl. D. R. Shridhar et al. SYNTHESIS 1982, 986 - 987] hergestellt werden, wobei im Fall, daß das unter A aufgeführte heterocyclische Ringsystem eine freie N-Funktion trägt, diese zunächst nach der oben beschriebenen Alkylierungsmethode alkyliert wird.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) und (IV) sind teilweise bekannt oder neu und können dann beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind an sich bekannt oder nach publizierten Verfahren herstellbar.

20

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) - (Ie) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

25

Die MHK-Werte wurden mit Hilfe der Mikrodilutionsmethode in BH-Medium bestimmt. Jede Prüfsubstanz wurde im Nährmedium gelöst. In der Mikrotiterplatte wurde durch serielle Verdünnung eine Konzentrationsreihe der Prüfsubstanzen angelegt. Zur Inokulation wurden Übernachtkulturen der Erreger verwandt, die zuvor im Nährmedium 1:250 verdünnt wurden. Zu 100 µl der verdünnten, wirkstoffhaltigen Nährösungen wurden je 100 µl Inokulationslösung gegeben.

Die Mikrotiterplatten wurden bei 37°C bebrütet und nach ca. 20 Stunden oder nach 3 bis 5 Tagen abgelesen. Der MHK-Wert ($\mu\text{g}/\text{ml}$) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der kein Wachstum zu erkennen war.

5 **MHK-Werte ($\mu\text{g}/\text{ml}$):**

| Bsp.-Nr. | S. aureus 133 | M. smegmatis DSM 43465 | S. pneumoniae SP 665 |
|----------|---------------|---------------------------|-------------------------|
| 1 | 4 | 2 | 2 |
| 9 | 2 | 1 | 1 |
| 25 | 4 | 2 | 1 |
| 41 | 4 | 2 | 2 |
| 42 | 4 | 8 | 2 |
| 45 | 4 | 2 | 4 |
| 47 | 4 | 2 | 2 |
| 51 | 8 | 16 | 32 |
| 75 | 2 | 1 | 1 |
| 81 | 8 | 4 | 4 |
| 110 | 2 | 2 | 2 |
| 115 | 8 | 4 | 8 |
| 121 | 1 | 1 | 2 |
| 128 | 8 | 8 | 8 |
| 136 | 4 | 16 | 32 |
| 148 | 8 | 8 | >32 |
| 161 | 4 | 2 | 4 |
| 170 | 4 | - | 16 |
| 171 | 2 | - | 8 |

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) und (Ie) weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum, speziell

gegen gram-positive Keime und einige gram-negative Bakterien sowie Mycobacterien, Corynebakterien, *Haemophilus influenzae* und anaerobe Keime auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam, das heißt sie haben eine breite antimikrobielle Wirkung. Mit ihrer Hilfe können gram-positive Keime, gram-negative Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen wie Mycoplasmen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

10

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch solche Erreger hervorgerufen werden.

15

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

20

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

25

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmasse, vorhanden sein.

30

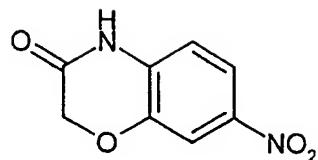
Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg, Körpergewicht.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen, auch mit anderen Antibiotika kombiniert werden.

AusgangsverbindungenBeispiel 1A

5 7-Nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-on



Die Substanz ist literaturbekannt und wurde nach 2 Vorschriften hergestellt:

10

1. nach D. R. Shridhar et al. OPPI 14 (3) 1982, 195 - 7 aus 2-Amino-5-nitrophenol (käuflich bei FLUKA), Chloressigsäurechlorid und Natriumhydrogencarbonat in Isobutylmethylketon und Wasser

15

oder

2. nach D. R. Shridhar et al. SYNTHESIS 1982, 986 - 7 aus käuflichem 2-Amino-5-nitrophenol und Bromessigsäureethylester in DMF mit Kaliumfluorid

20

gelbe Kristalle, Fp > 225 ° C (Zers.)

Beispiel 2A

4-Methyl-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-on



25

0,1 g (0,515 mmol) der Verbindung 1A werden unter Argonatmosphäre in 2 ml DMF gelöst, mit 75 mg (0,515 mmol) wasserfreiem K_2CO_3 versetzt, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise unter Rühren mit 0,32 ml Methyljodid ($d = 2,28$) versetzt.

5 Man lässt noch 2 h bei RT nachröhren und gießt dann auf Eis. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und i.V. getrocknet.

gelbliche Kristalle,

Fp: 198°C

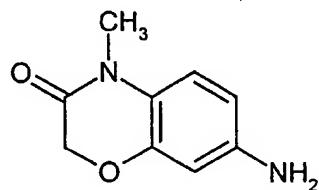
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,89

10 Ausbeute: 90 mg (84,3 % d. Th.)

Beispiel 3A

4-Methyl-7-amino-2H-1,4-benzoxazin-3-on

15



1 g (4,8 mol) der Verbindung 2A wird in 30 ml THF abs. gelöst, mit 100 mg Pd-C, 10 %ig, suspendiert in wenig Methanol p. a., versetzt und bei 5 bar 6 h lang hydriert.

20 Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung i.V. zur Trockne eingedampft und i.V. getrocknet.

fb. Kristalle,

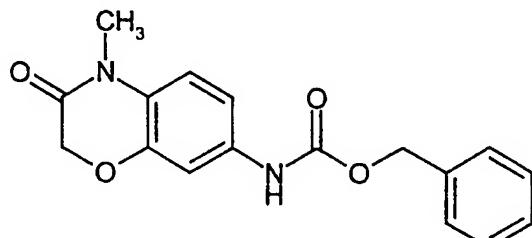
Fp: 155°C

R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,55

25 Ausbeute: 0,82 g (96 % d. Th.)

Beispiel 4A

4-Methyl-7-benzyloxycarbonylamino-2H-1,4-benzoxazin-3-on



5

2 g (11,2 mmol) der Verbindung 3A werden in 25 ml THF, 25 ml Wasser und 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gelöst, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 3,88 g (22,4 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Anschließend lässt man noch vier Stunden bei RT nachröhren. Man extrahiert die Reaktionslösung mehrfach mit Chloroform, trocknet die organische Phase, dampft sie i.V. zur Trockne ein und rekristallisiert den Rückstand aus 2-Propanol.

10

fbl. Kristalle,

Fp: 163°C

15

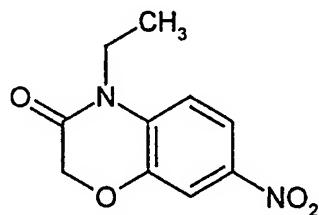
R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,35

Ausbeute: 2,56 g (73 % d. Th.)

Beispiel 5A

20

4-Ethyl-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-on



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2A aus 2 g (10,3 mmol) der Verbindung des Beispiels 1A, 1,57 g (10,3 mmol) DBU und 2,4 g (15,45 mmol) Ethyliodid in 50 ml DMF hergestellt.

gelbe Kristalle (rekrist. aus 2-Propanol),

5 Fp: 116°C

R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,52

Ausbeute: 1,34 g (59% d.Th.)

Beispiel 6A

10

4-Ethyl-7-amino-2H-1,4-benzoxazin-3-on



15

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 3A aus 10,57 g (48 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A in 170 ml THF (hydriert mit 3 bar Wasserstoff und Pd-C 10%ig als Katalysator) bei 60°C hergestellt.

fbl. Kristalle,

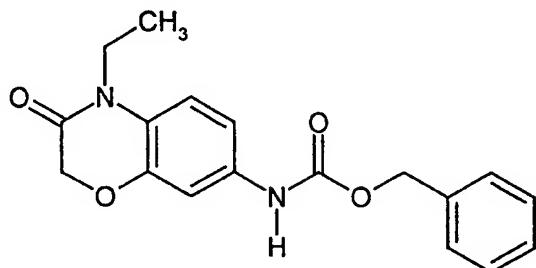
Fp: 135°C

20

R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,28

Beispiel 7A

4-Ethyl-7-benzyloxycarbonylamino-2H-1,4-benzoxazin-3-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 4A aus 0,7 g (3,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A in THF und gesättigter NaHCO₃-Lösung mit 1,25 g (7,2 mmol) Chlorameisensäurebenzylester hergestellt.

10 fbl. Kristalle

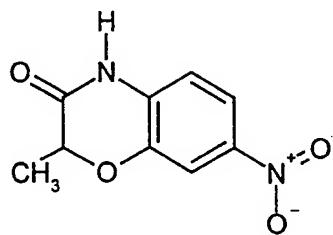
R_f (Toluol/Ethanol=10/1)=0,3

Ausbeute: 0,68 g (58% d.Th.)

Beispiel 8A

15

2-Methyl-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-on



20 100 g (0,64 mol) 5-Nitro-2-aminophenol wurden in 480 ml p.a. DMF gelöst, mit 96,9 g (1,67 mol) Kaliumhydroxid versetzt und auf 50-60°C erwärmt. Hierzu lässt man unter Rühren 115,8 g (0,64 mol) α -Brompropionsäureethylester tropfen. Man

läßt die Temperatur nach der Zugabe noch 6h bei 50-60°C, über Nacht bei RT und fällt das Produkt mit Eiswasser. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

gelbe Kristalle,

5 Fp:215-6°C (Zers.)

R_f (Toluol/Ethanol 10/1) = 0,63

Ausbeute, roh : 130° (96,2%)

Beispiel 9A

10

2,4-Dimethyl-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-on



15

100 g (0,48 mol) der Verbindung aus Beispiel 8A werden in 2,3l DMF gelöst, mit 72,9 g (0,48mol) DBU versetzt und 1h bei 50°C gerührt. Hierzu läßt man 102 g (0,72 mol) Methyliodid tropfen und röhrt anschließend über Nacht bei 100°C. Nach dem Erkalten dampft man das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend ab, filtriert den gelben Niederschlag und wäscht ihn mit Benzyl-isopropyl-ether nach. Die Rekristallisation erfolgt aus 2-Propanol.

20

gelbe Kristalle,

Fp: 181°C

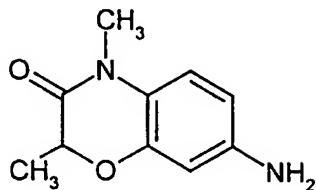
R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,35

Ausbeute (nach Rekristallisation): 78 g (73,1% d.Th.)

25

Beispiel 10A

2,4-Dimethyl-7-amino-2H-1,4-benzoxazin-3-on



62,5 g (0,3 mol) der Verbindung aus Beispiel 9A werden in 2,5 l abs. THF gelöst, mit 4,6 g Pd-C, 10%ig versetzt und über Nacht bei 60°C bei 1-3 bar Wasserstoff hydriert (im 3 l-Autoklaven). Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft.

10 fbl. Kristalle

Fp: 132°C

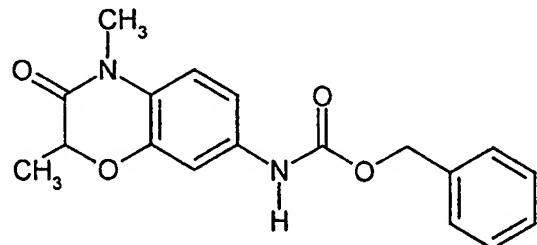
R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,2

Ausbeute: 51 g (94,4% d.Th.)

15

Beispiel 11A

2,4-Dimethyl-7-benzyloxycarbonylamino-2H-1,4-benzoxazin-3-on



52 g (0,27 mol) des Amins aus Beispiel 10A werden in 546 ml THF gelöst und mit 650 ml Wasser und 650 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Hierzu tropft man unter Rühren bei 0°C 100,8 g (0,58 mol) Chlorameisensäurebenzylester. Anschlie-

ßend lässt man noch 4h bei RT nachröhren. Es wird 4x mit 500 ml Chloroform extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und i.V. eingeengt. Rekristallisation aus 2-Propanol.

fbI Kristalle,

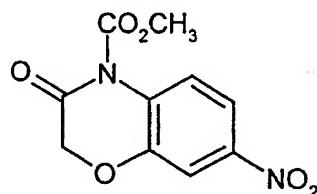
Fp: 120°C

5 R_f (Toluol/ Ethanol = 10/1) = 0,4

Ausbeute: 46 g (52,2% d.Th.)

Beispiel 12A

10 4-Methoxycarbonyl-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-on



15 1 g (5,15 mmol) der Verbindung 1A und 5,15 ml (5,15 mmol) Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid (LiHMDS) werden in 25 ml abs. THF gelöst und bei 0°C unter Röhren tropfenweise mit 0,6 ml (1 molar in Hexan) (7,65 mmol) Chlorameisensäuremethylester (stark exotherm) versetzt. Danach röhrt man noch 3 Stunden bei RT. Anschließend wird das Lösemittel i.V. abdestilliert und der Rückstand aus 2-Propanol rekristallisiert.

20 gelbl. Kristalle,

Fp: 190°C

R_f (Toluol /Ethanol= 10/3) = 0,11

Ausbeute: 0,89 g (68,5% d.Th.)

Beispiel 13A

4-Methoxycarbonyl-7-amino-2H-1,4-benzoxazin-3-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 3A aus 13 g (51,5 mmol) der Nitroverbindung aus Beispiel 12A und 2 g Pd-C, 10%ig, in 400 ml abs. THF bei 60°C und 3 bar Wasserstoff (dreimal Wasserstoff nachpressen, Dauer insgesamt 18 Stunden) hergestellt.

10

fbl. Kristalle,

Fp: 180°C

 R_f (Dichlormethan/Methanol = 15/1) = 0,69

Ausbeute: 8,9 g (77,8% d.Th.)

15

Beispiel 14A

4-Methyl-7-amino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin



20

25

4,8 g (27 mmol) der Verbindung des Beispiels 3A werden unter Argonatmosphäre in 50 ml abs. THF gelöst, auf 5-10°C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 27 ml (94 mmol \approx 3,5 Äquivalenten) Red-Al (Lösung von Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid in Toluol, $[(CH_3-OCH_2CH_2O)_2AlH_2]Na$) in 75 ml THF

tropfenweise versetzt. Dabei tritt eine starke Gasentwicklung auf. Man lässt über Nacht bei RT nachröhren, zersetzt dann überschüssiges Red-Al durch vorsichtige Zugebung von Eiswasser, filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab und dampft das Filtrat i.V. zur Trockene ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch getrennt,

5 Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 9/1.

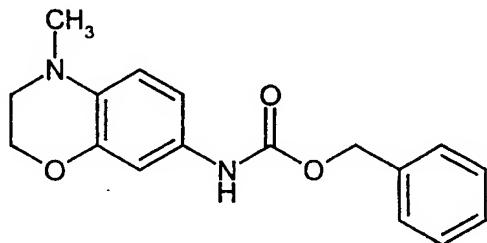
fbL Öl

R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,48

Ausbeute: 2,22 g (50,1% d.Th.)

10 **Beispiel 15A**

4-Methyl-7-benzyloxycarbonylamino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin



15

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 4A aus 2,22 g (13,5 mmol) des Amins aus Beispiels 14A, und 2,53 g (14,8 mmol \equiv 1,1 Equivalen-ten) Chlorameisensäurebenzylester in Dioxan hergestellt.

leicht gelbliches Öl

20 R_f (Dichlormethan/ Methanol = 100/3) = 0,92

Ausbeute: 4,8 g (roh)

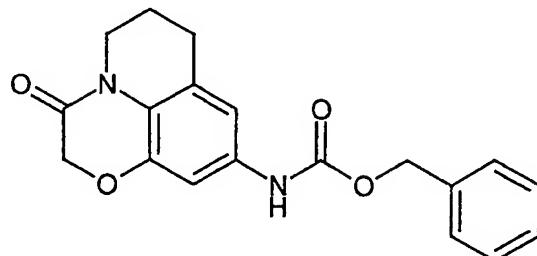
Nach erneuter Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/1) beträgt die

Ausbeute: 2,6 g (65,2% d.Th.)

25

Beispiel 16A

9-Benzylloxycarbonyl-6,7-dihydro-5H-pyrido [1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 4A aus 10 g (0,049 mol) 9-Amino-6,7-dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on, 50 ml Dioxan, 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 9,2 g

10 (0,054 mol) Chlorameisensäure-benzylester hergestellt.

fbl. Kristalle,

Fp: 165-7°C

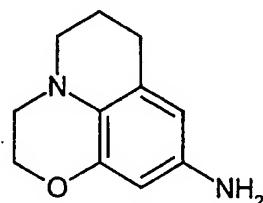
R_f (Dichlormetan/ Methanol= 100/2)= 0,39

Ausbeute: 13 g (78,5% d.Th.)

15

Beispiel 17A

9-Amino-6,7-dihydro-5H-pyrido [1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 14A aus 3 g (0,0147 mol) der Verbindung 9-Amino-6,7-dihydro-5H-pyrido-[1,2,3,-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on und 20,55 ml (5,25 mmol) Red-Al in THF hergestellt.

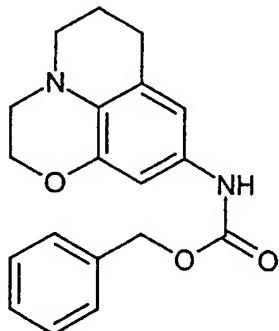
fbl.Öl

5 R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/7) = 0,3

Ausbeute: 750mg (26,9% d.Th.)

Beispiel 18A

10 9-Benzylloxycarbonylamino-6,7-dihydro-5H-pyrido [1,2,3,-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin



15 Die Titelverbindung wird in Analogie zu Beispiel 4A aus 0,4 g (2,11 mmol) des Amins aus Beispiel 17A, 0,4 g (2,332 mmol) Chlorameisensäurebenzylester, 2,5 ml Dioxan und 4 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung hergestellt. Die chromatographische Trennung erfolgt in Dichlormethan/Methanol = 100/1.

R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/7) = 0,83

20 Ausbeute: 600 mg (87,8% d.Th.)

Beispiel 19A

1-Methyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on



5

50 g (0,266 mol) 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on werden unter Argon-
10 atmosphäre in 500 ml Dimethoxyethan gelöst, unter Rühren zunächst mit 36,7 g
(0,266 mol) Kaliumcarbonat und anschließend mit 33,1 ml ($d = 2,28$, 0,532 mol)
Methyliodid versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten fällt man die
Hauptmenge mit Wasser (26 g), extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Essigester,
trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, dampft i.V. zur Trockene ein und
trocknet im Hochvakuum (22 g).

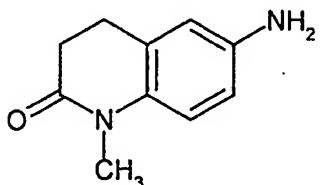
gelbliche Kristalle

15 Ausbeute: 48 g (97,5% d.Th.)

Beispiel 20A

1-Methyl-6-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on

20



50 g (0,242 mol) der Verbindung aus Beispiel 19A werden in 200 ml Methanol und
200 ml DMF gelöst, mit 2 g Katalysator (Pd-C, 5%ig) versetzt und über Nacht bei
25 Raumtemperatur bei 3 bar mit Wasserstoff hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Kata-

lysators wird das Filtrat i.V. auf ein kleines Volumen eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Petrolether/Essigester = 10/1)

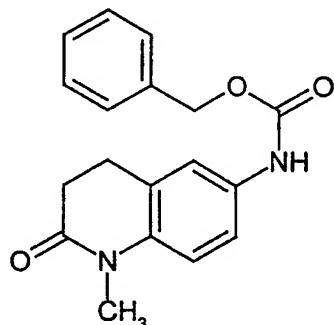
15 fbl. Kristalle

Ausbeute: 29 g (68,0% d.Th.)

5

Beispiel 21A

1-Methyl-6-benzyloxycarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on



10

29 g (0,164 mol) des Amins aus Beispiel 20A werden in 300 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 26,2 ml (0,189 mol) Triethylamin versetzt, auf 0°C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 29,5 ml (0,173 mol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt.

15

Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur nachröhren, dampft i.V. das Lösemittel weitgehend ab und fällt das Produkt durch Zugabe von Wasser. Es wird abfiltriert, getrocknet (30 g, roh) und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Petrolether/Essigester = 1/1).

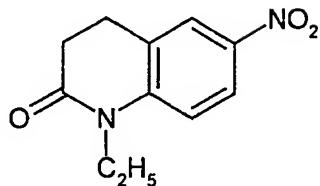
16 fbl. Kristalle

20

Ausbeute: 6 g (11,7% d.Th.)

Beispiel 22A

1-Ethyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on



5

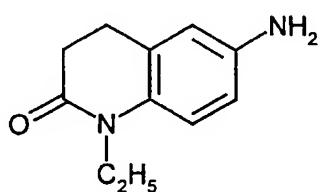
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 19A aus 50 g (0,266 mol) 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, 36,7 g (0,266 mol) Kaliumcarbonat und 39,7 ml (0,532 mmol) Ethylbromid hergestellt.

10 gelbliche Kristalle

Ausbeute: 49 g (83,6% d.Th.)

Beispiel 23A

15 1-Ethyl-6-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 20A aus 29 g (0,132 mol) der Nitroverbindung aus Beispiel 25A und 2 g Katalysator, Pd-C, 5%ig,

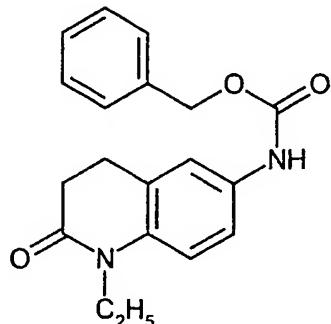
20 hergestellt.

fbl. Produkt

Ausbeute, roh: 35 g (>100% d.Th.)

Beispiel 24A

1-Ethyl-6-benzyloxycarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 21A aus 50 g (0,263 mol) des Amins aus Beispiel 26A, 12,6 g (0,526 mol) Natriumhydrid und 123 ml (0,867 mol) Chlorameisensäurebenzylester in 500 ml Dimethoxyethan und 10 anschließender Neutralisation mit 1N Salzsäure hergestellt.

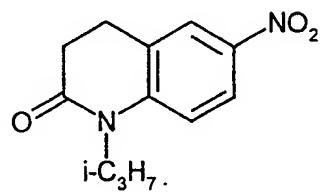
fbl. Produkt

Ausbeute: 66 g (77,4% d.Th.)

Beispiel 25A

15

1-Isopropyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 19A aus 50 g (0,266 mol) 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on (21A), 36,7 g (0,266 mol) Kaliumcarbonat und 52 ml (0,532 mmol, d = 1,743) Isopropyliodid hergestellt. Säulen-

chromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Petrolether/Essigester = 20/1 bis 10/1

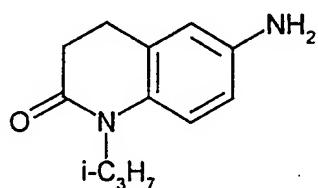
gelbliches Produkt

Ausbeute: 24 g (38,5% d.Th.)

5

Beispiel 26A

1-Isopropyl-6-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on



10

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 20A aus 24 g (0,102 mol) der Nitroverbindung aus Beispiel 28A und 2 g Pd-C, 5%ig, in 300 ml DMF/Methanol =1/1, bei 3 bar Wasserstoffdruck über 3 Tage hergestellt.

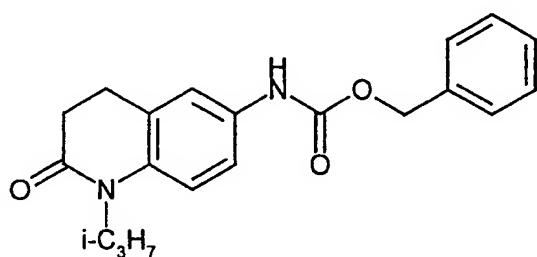
15

fbL Produkt

Ausbeute, roh: (>100%)

Beispiel 27A

20 1-Isopropyl-6-benzyloxycarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 21A hergestellt. 7,52 g (0,313 mol) Natriumhydrid werden in 300 ml THF vorgelegt und in 15 min. tropfenweise unter Rühren mit 32 g (0,1568 mol) des Amins aus Beispiel 26A ver-

setzt. Dazu tropft man bei 0°C 73,6 ml (0,518 mol) Chlorameisensäurebenzylester.

5 Anschließend wird über Nacht bei RT gerührt.

fbl. Produkt

Ausbeute: 12 g (22,6% d.Th.)

Analog der Umsetzung von 7-Nitro-2H-1,4-benzthiazin-3-on [Herstellung erfolgt
10 nach: A. Martani et al., Ann. Chim. (Rome) 1968), 58(11), 1226-1237] wurden die in
Tabelle I aufgeführten Verbindungen erhalten:

Tabelle I:

15

| Beispiel-Nr. | Struktur | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R _f (Laufmittel, Verhältnis) |
|--------------|----------|--------------------|----------|---|
| 28A | | 82 | 172 | 0,49 (Dichlormethan/Methanol = 100/5) |
| 29A | | 70 | 228 | - |

Beispiel 30A

1,1-Dioxo-7-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzthiazin

5



5,7 g (25 mmol) 1,1-Dioxo-7-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzthiazin [hergestellt analog F. Babudri, J. Chem. Soc. Perkin Trans.I, 8, 1984, 1949-55 aus dem entsprechenden Thiazin und Chlorperbenzoësäure] werden zu einem Gemisch von 1 g (25 mmol) Natriumhydrid (60%) in 250 ml THF p.A. portionsweise zugegeben. Es wird 30 Minuten nachgerührt, anschließend 200 mg Natriumhydrid zugegeben und nochmals 30 Minuten gerührt. Danach wird die Lösung von 4,97 g (35 mmol) Methyl-
 10 iodid in 10 ml THF zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/0,75) chromatographiert.
 15 Ausbeute 5,6 g (92,6 % d.Th.)
 Schmelzpunkt :201°C
 R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/2,5) = 0,62

20

Analog zu Beispiel 30A werden die in Tabelle II aufgeführten Verbindungen erhalten.

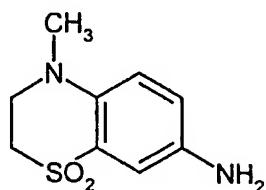
Tabelle II

| Beispiel-Nr. | Struktur | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R _f (Laufmittel/Verhältnis) |
|--------------|----------|--------------------|----------|--|
| 31A | | 80 | 156-157 | - |
| 32A | | 86 | Öl | 0,73 (Dichlormethan / Methanol = 100/5) |
| 33A | | 85 | 183 | - |

5

Beispiel 34A

1,1-Dioxo-4-methyl-7-amino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzthiazin



10

5,6 g (23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A werden in 560 ml THF mit 500 mg Pd/C (10%) 1 Stunde bei 3 bar hydriert. Der Katalysator wird über Celite abgesaugt und das Lösungsmittel einrotiert. Ausbeute: 4,9 g (quantitativ)

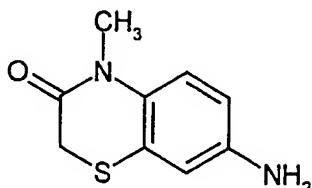
Schmelzpunkt: 165°C

15

R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,56

Beispiel 35A

4-Methyl-7-amino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzthiazin



5

21,6 g (0,096 mol) der Verbindung aus Beispiel 31A werden in 675 ml Ethanol und 6,72 g Calciumchlorid in 163 ml Wasser vorgelegt. Anschließend wird portionsweise 22 g Zink-Staub zugegeben und eine Stunde am Rückfluß gekocht. Es wird heiß abgesaugt und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 7,8 g (42% d.Th.)

Fp: Öl

 R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/5) = 0,45

15

Analog zum Beispiel 35A werden die Verbindungen in Tabelle III erhalten:

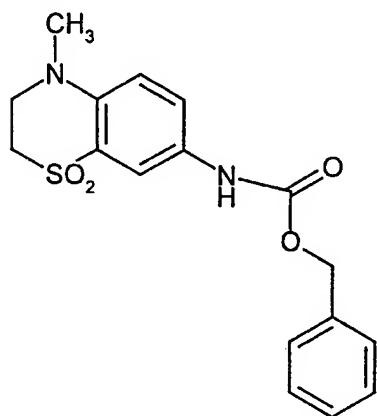
Tabelle III

| Beispiel-Nr. | Struktur | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R_f (Laufmittel/Verhältnis) |
|--------------|----------|--------------------|----------|--|
| 36A | | 33 | Öl | 0,64 (Dichlormethan / Methanol = 9/1) |
| 37A | | quant. | Öl | - |

Beispiel 38A

1,1-Dioxo-4-methyl-7-benzyloxycarbonyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzthiazin

5



4,86 g (22,2 mmol) 7-Amino-1,1-dioxo-4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo-1,4-thiazin (Beispiel 34A) werden in 46,6 ml Wasser, 38 ml THF und 46,6 ml gesättigter Natri-

umhydrogencarbonatlösung bei 0°C vorgelegt. Anschließend werden 3,6 ml Chlorameisensäurebenzylester zugegeben; es wird 1 Stunde nachgerührt. Der Ansatz wird auf Wasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird eingeeengt und das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100/5 bis 100/3) chromatographiert. Das erhaltene Produkt wird in

Dichlormethan aufgenommen und mit Petrolether ausgefällt.

Ausbeute: 4,8 g (55% d.Th.)

Schmelzpunkt: 157°C

Analog zum Beispiel 38A wurden die Verbindungen in Tabelle IV erhalten:

20

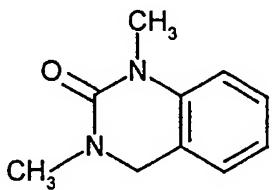
Tabelle IV

| Beispiel-Nr. | Struktur | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R _f (Laufmittel/Verhältnis) |
|--------------|----------|--------------------|----------|--|
| 39A | | 60 | 161 | |
| 40A | | 40 | 122 | 0,76 (Dichlormethan / Methanol = 9/1) |
| 41A | | 76 | 112-115 | 0,58 (Dichlormethan / Methanol = 100/2,5) |

5

Beispiel 42A

1,3-Dimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon



Zu einer gerührten Suspension von 7,99 g (199,76 mmol) Natriumhydrid in 200 ml wasserfreiem DMF gibt man portionsweise 32,40 g (199,76 mmol) 3,4-Dihydro-3-methyl-2(1H)-chinazolinon zu und röhrt noch 0,5 Stunden bei Raumtemperatur nach.

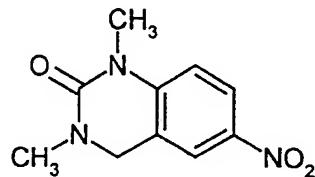
5 Dazu tropft man langsam 12,49 ml (199,76 mmol) Iodmethan und röhrt 15 Stunden bei Raumtemperatur. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit 500 ml Wasser versetzt. Man extrahiert mit 3 x 100 ml Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte mit MgSO_4 . Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie des Rückstands an 10 350 g Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 4/1) erhält man 32,40 g (88% d. Th.) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$R_f = 0,35$ (Dichlormethan/Methanol = 95/5)

Beispiel 43A

15

1,3-Dimethyl-3,4-dihydro-6-nitro-2(1H)-chinazolinon

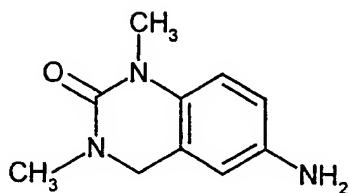


20 Zu 27,76 ml (0,50 mol) 96%iger Schwefelsäure tropft man unter Röhren bei 0°C langsam 8,81 g (50 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A und dann bei 15-20°C vorsichtig 2,07 ml (50 mmol) Salpetersäure. Man röhrt 3 Stunden bei Raumtemperatur und röhrt das Reaktionsgemisch in 500 ml Eiswasser ein. Der Niederschlag wird filtriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 4,70 g (43% d. Th.) der Titelverbindung als helle Kristalle.

25 $R_f = 0,67$ (Dichlormethan/Methanol = 95/5)

Beispiel 44A

6-Amino-1,3-dimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon



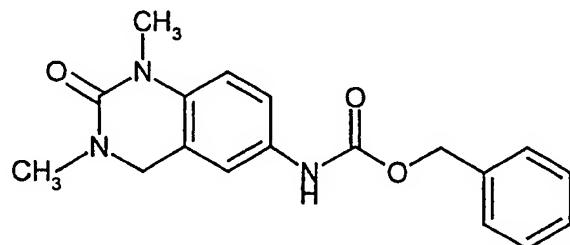
Eine Lösung von 29,50 g (84 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43A in einem Gemisch aus 200 ml Methanol und 100 ml DMF wird in Gegenwart von 1 g Palladium auf Kohle (5 %) über Nacht bei einem Druck von 3 bar Wasserstoff hydriert. Der 10 Katalysator wird durch Filtration abgetrennt, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an 500 g Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 7/3) gereinigt. Man erhält 15,9 g (98 % d.Th.) der Titelverbindung als hellgelbe Kristalle.

Fp: 157°C

15 $R_f = 0,12$ (Essigester/Cyclohexan = 7/3)Beispiel 45A

6-Benzylloxycarbonylamino-1,3-dimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

20



Zu einer auf 0°C gekühlten, gerührten Lösung von 4,20 g (21,96 mmol) der Verbindung des Beispiels 44A in 100 ml Wasser und 50 ml THF werden innerhalb von

30 min. 4,12 g (14,16 mmol) Chlorameisensäurebenzylester getropft, wobei der pH = 10 durch gleichzeitige Zugabe einer 4N NaOH-Lösung gehalten wird. Man röhrt noch 2 h bei 0°C nach, dampft das THF im Vakuum ab und extrahiert den Rückstand mit 3 x 40 ml Essigester. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösemittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch Verreiben mit Ether kristallisiert. Man erhält 6,90 g (95% d.Th.) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

5 Fp: 143°C

R_f = 0,32 (Essigester/Cyclohexan = 7/3)

10

Beispiel 46A

7-Nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin

15



6 ml einer 1 molaren Lösung von BH₃ x THF (5,9 mmol) werden vorgelegt, auf 0°C abgekühlt und unter Argonatmosphäre mit 0,5 g (0,2575 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A versetzt. Nach 2-stündigem Sieden lässt man abkühlen, versetzt vorsichtig mit 0,75 ml Methanol und erhitzt eine weitere Stunde am Rückfluß. Nach Zusatz von 0,75 ml konzentrierter Salzsäure und weiterem Erhitzen am Rückfluß (ca. 1 Stunde), lässt man erkalten und dampft das Lösemittel i.V. bis zur Trockne ab. Man verröhrt den Rückstand mit Diethylether, löst den Rückstand in 1 n Natronlauge (ggfs. etwas Methanolzusatz) und extrahiert mit Essigester. Nach Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat und Filtrieren dampft man das Lösemittel im Vakuum zur Trockne ab.

20 leicht bräunliche Kristalle

25 Fp.: 184°C

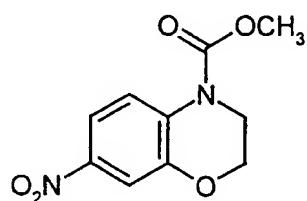
Ausbeute: 280 mg (60,3% d.Th.)

R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/1) = 0,79

Beispiel 47A

5

4-Methoxycarbonyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin



10 200 mg (1,11 mmol) des Beispiels 46A werden unter Argonatmosphäre in 1 ml Dichlormethan gelöst und innerhalb 1 Minute bei 0°C mit 0,33 ml (1,33 mmol) N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (Aldrich) in 1 ml Dichlormethan versetzt. Anschließend lässt man noch 1 Stunde nachreagieren, wobei die Temperatur auf RT ansteigt. Kurzes Erwärmen und Weiterreagieren bei RT über Nacht vervollständigen die Reaktion. Nach Zusatz von 4,5 ml pH 7-Pufferlösung extrahiert man mit Dichlormethan und dampft die organische Phase i.V. zur Trockne ein. Die Reinigung des verbleibenden Restes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/1.

15 fbl. Kristalle

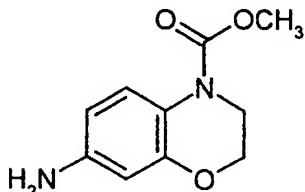
20 Fp.: 116°C

Ausbeute: 100 mg (37,8% d.Th.)

R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/1) = 0,48

Beispiel 48A

4-Methoxycarbonyl-7-amino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin



5

0,958 g (4,022 mol) der Verbindung aus Beispiel 47A werden in 10 ml Methanol gelöst, mit 100 mg Pd-C (5%ig) versetzt und 1,5 Stunden unter 2 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgel abfiltriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

10 fbl. Schaum

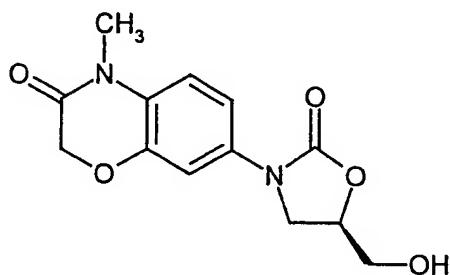
Ausbeute: 0,78 g (93,2% d.Th.)

R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/1) = 0,78

15

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

5 (5R)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



10 1 g (3,2 mmol) der Verb. 4A wird unter Argon-Atmosphäre in abs. THF gelöst und bei -78 °C tropfenweise unter Rühren mit 2,4 g (3,84 mmol) Butyllithium versetzt. Man lässt 1 Stunde bei -78°C röhren, stellt dann -15°C ein und versetzt tropfenweise mit 0,54 g (3,84 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat. Anschließend lässt man die Temperatur auf RT ansteigen und röhrt über Nacht nach. Man versetzt mit einer Spatelspitze Cäsiumpcarbonat und erhitzt ca. 1 h zum Sieden. Anschließend versetzt 15 man mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, i. V. zur Trockne eingedampft und getrocknet (Hochvakuum).

fbl. Kristalle;

Fp: 167°C

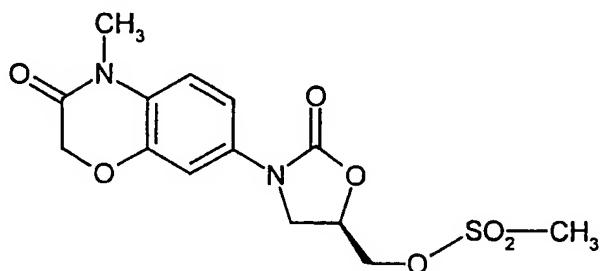
20 R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,12

Ausbeute: 0,58 g (65 % d. Th.)

Beispiel 2

(5R)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-on

5



2,8 g (10,1 mmol) der Verbindung 1 werden in 60 ml Dichlormethan gelöst, mit 1,02 g (10,1 mmol) Triethylamin versetzt, auf 0°C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 1,35 g (11,8 mmol) Mesylchlorid in 10 ml Dichlormethan versetzt. Nach einer Stunde Reaktionszeit bei 0°C erhöht man auf RT und lässt über Nacht nachreagieren.

fbl: Kristalle

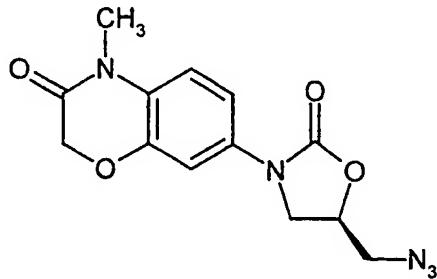
R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,16

15 Ausbeute: 3,0 g (84 % d. Th.)

Beispiel 3

(5R)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on

20



3,0 g (84 mmol) der Verbindung 2 werden in 12 ml abs. DMF gelöst, mit 0,77 g (11,8 mmol) Natriumazid versetzt und über Nacht auf 70°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird abschließend mit Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

5 fbl. Kristalle

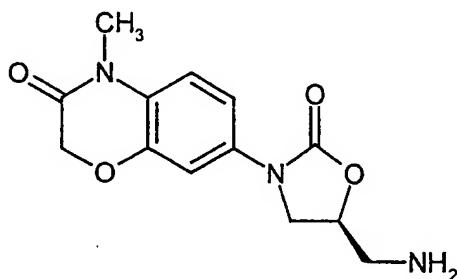
R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,13

Ausbeute: \approx quantitativ, 2,5 g

Beispiel 4

10

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on



15

2,5 g (8,2 mmol) der Verbindung 3 werden in 170 ml Essigsäureethylester gelöst, mit 1 g Pd-C (10 %ig) versetzt und bei 3 bar Wasserstoffdruck bei 60°C hydriert (die Katalysatorzugabe muß ggf. wiederholt werden). Nach Beendigung der Hydrierung wird der Katalysator abgesaugt, das Filtrat i.V. zur Trockne eingeengt und aus 2-Propanol rekristallisiert.

20

fbl. Kristalle,

Fp: 154°C

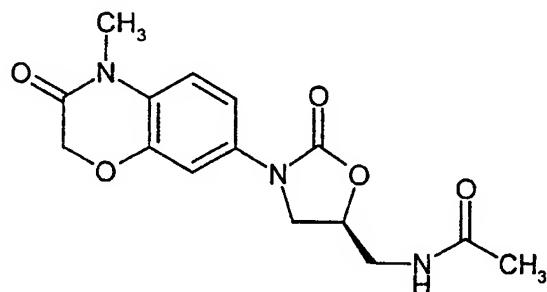
R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,31

Ausbeute: 1,42 g (62 % d. Th.)

Beispiel 5

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



150 mg (0,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 werden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 122 mg (1,22 mmol) Triethylamin versetzt, auf 0°C abgekühlt
10 und unter Rühren tropfenweise mit 60 mg (0,75 mmol) Acetylchlorid in 2 ml Dichlormethan versetzt. Anschließend lässt man über Nacht bei RT nachreagieren. Man dampft i.V. zur Trockne ein und rekristallisiert den Rest aus 2-Propanol.

fbl: Kristalle,

Fp: 167°C

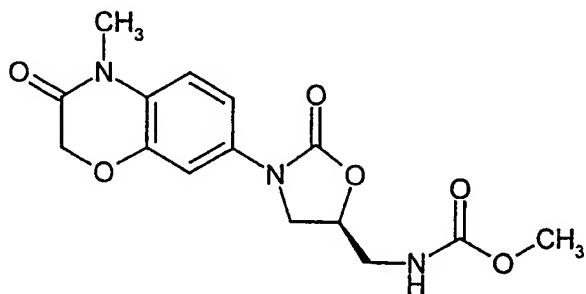
15 R_f (Toluol/Ethanol = 5/1) = 0,36

Ausbeute: 148 mg (80 % d. Th.)

Beispiel 6

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-methoxycarbonylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



150 mg (0,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 und 122 mg (1,2 mmol) Triethylamin werden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf 0°C abgekühlt und unter 10 Rühren tropfenweise mit 71 mg (0,75 mmol) Chlorameisensäuremethylester versetzt. Anschließend lässt man über Nacht bei Raumtemperatur nachreagieren. Man engt i.V. zur Trockne ein und reinigt den Rest säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Toluol/Ethanol = 6/1).

fbl. Kristalle,

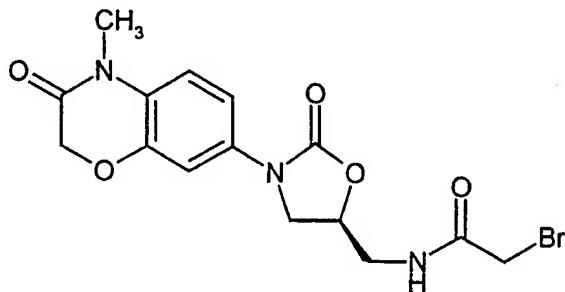
15 Fp: 169°C

R_f (Toluol/Ethanol = 5/1) = 0,27

Ausbeute: 130 mg (71,7 % d. Th.)

Beispiel 7

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-bromacetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



5

0,6 g (2,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 und 0,47 g (4,6 mmol) Triethylamin werden in 30 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf 0°C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 0,72 g (4,6 mmol) Bromacetylchlorid in 10 ml abs. Dichlormethan versetzt. Anschließend lässt man über Nacht bei RT nachreagieren. Man dampft die Reaktionslösung i.V. zur Trockne ein und rekristallisiert den Rest aus 2-Propanol.

10 fbl. Kristalle,

Fp > 250°C (Zers.)

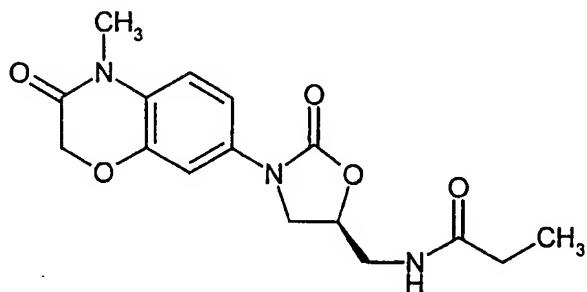
R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,28

15 Ausbeute: 0,34 g (38,4 % d. Th.)

Beispiel 8

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



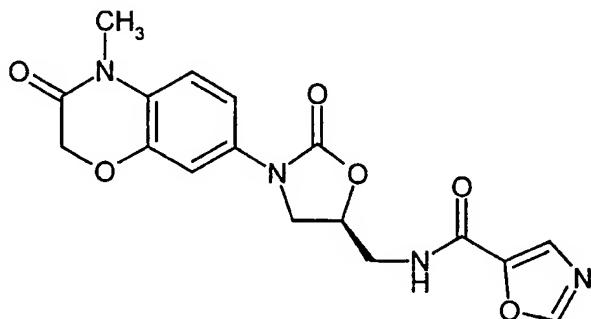
0,6 g (2,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 und 30 ml \cong 0,44 g (4,3 mmol) Triethylamin werden in 30 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf 0°C abgekühlt und unter 10 Rühren tropfenweise mit 0,43 g (4,3 mmol) Propionsäurechlorid versetzt. Anschließend lässt man über Nacht bei RT nachreagieren. Die Reaktionslösung wird über Kieselgel 60 filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und aus 2-Propanol rekristallisiert.

fbl. Kristalle,
15 Fp > 250°C (Zers.)
 R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,35
Ausbeute: 190 mg (23,7 % d. Th.)

Beispiel 9

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-(oxazol-5-yl-carbonylamino-methyl)-oxazolidin-2-on

5



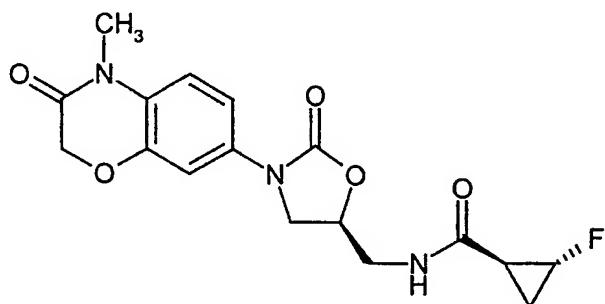
0,6 g (2,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 und 30 ml \equiv 0,44 g (4,3 mmol) Triethylamin werden in 30 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf 0°C abgekühlt und unter 10 Röhren tropfenweise mit 0,62 (4,6 mmol) Oxazol-5-carbonsäurechlorid in 10 ml abs. Dichlormethan versetzt. Man lässt über Nacht bei RT nachreagieren. Die Reaktionslösung wird i. V. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus 2-Propanol rekristallisiert.

fbL. Kristalle,
15 Fp: 229°C (Zers.)
 R_F (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,47
Ausbeute: 320 mg (37 % d. Th.)

Beispiel 10

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-[(1R,2R)-2-fluorocyclopropan-carbonylamino-methyl]-oxazolidin-2-on

5



150 mg (0,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 und 122 mg (1,2 mmol) Triethylamin werden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf 0°C abgekühlt und 10 tropfenweise mit 0,2 mg (0,75 mmol) (1R,2R)-2-Fluorcyclopropylcarbonylchlorid versetzt. Man lässt anschließend über Nacht bei RT nachreagieren. Die Reaktionslösung wird i.V. eingedampft und säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Toluol/Ethanol = 6/1).

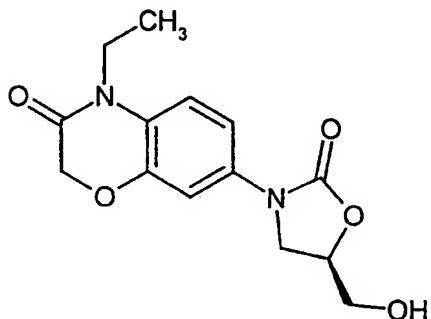
fbL. Kristalle

15 R_f (Toluol/Ethanol = 5/1) = 0,37

Ausbeute: 82 mg (36 % d. Th.)

Beispiel 11

(5R)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 aus 0,68 g (2,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A, 1,6 g (25 mmol) Butyllithium und 0,35g (2,5mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat hergestellt.

10 fbl. Kristalle

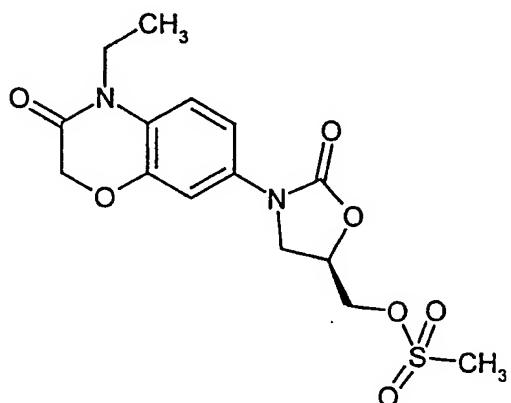
R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,12

Ausbeute (roh): 0,83g (quantitativ)

Beispiel 12

(5R)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 6A aus 2,57g (ca. 8,8 mmol) rohen Materials der Verbindung 11, 0,88 g (8,8 mmol) Triethylamin und 10 1,2 g (10,6 mmol) Mesylchlorid hergestellt.

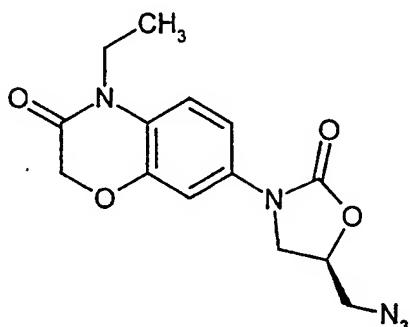
tbl. Kristalle,

R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,17

Ausbeute: 1g (31% d.Th.)

Beispiel 13

(5R)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 3 aus 1 g (2,7 mmol) der Verbindung 11 in 10 ml abs DMF und 250 mg (3,78 mmol) Natriumazid hergestellt.

10 fbl. Kristalle,

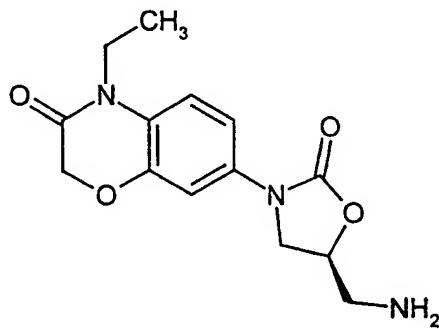
 R_f (Toluol/Ethanol = 10/1) = 0,37

Ausbeute: 1,0 g (roh)

Beispiel 14

15

(5S)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 4 aus 1 g (2,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13 und 0,1 g Pd-C-Katalysator 10%ig hergestellt.

fbl. Kristalle,

5 Fp: 158°C

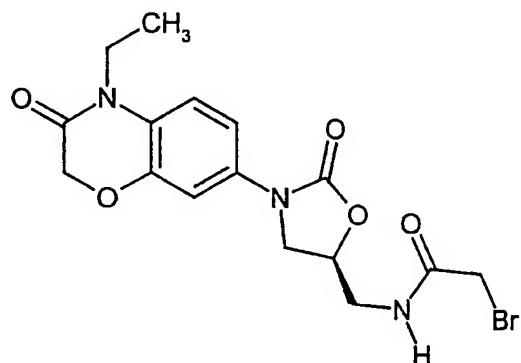
R_f (Toluol/Ethanol = 5/1) = 0,47

Ausbeute: 0,3 g (32,7% d.Th.)

Beispiel 15

10

(5S)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-bromacetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



15

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 7 aus 0,6 g (2,04 mmol) des Amins aus Beispiel 14, 0,42 g (4,08 mmol) Triethylamin und 0,64 g (4,10 mmol) Bromacetylchlorid hergestellt.

fbl. Kristalle,

20 Fp: 138,9°C

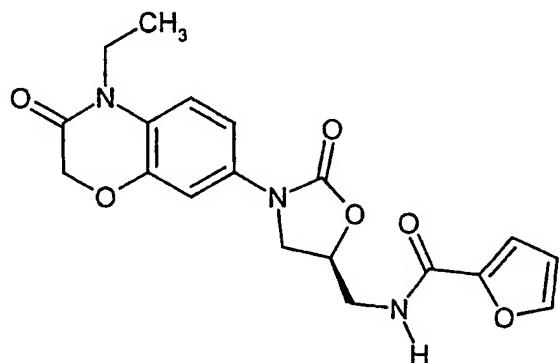
R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,14

Ausbeute: 0,66 g (81,2% d.Th.)

Beispiel 16

(5S)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-(furan-2-yl-carbonylaminomethyl)-

5 oxazolidin-2-on



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 9 aus 0,6 g

10 (2,04 mmol) des Amins aus Beispiels 14, 0,42 g (4,08 mmol) Triethylamin und 0,36 g (2,55 mmol) Furan-2-yl-carbonylchlorid hergestellt.

fbl.Kristalle

Fp: >250°C (Zers.) rekrist. aus 2-Propanol

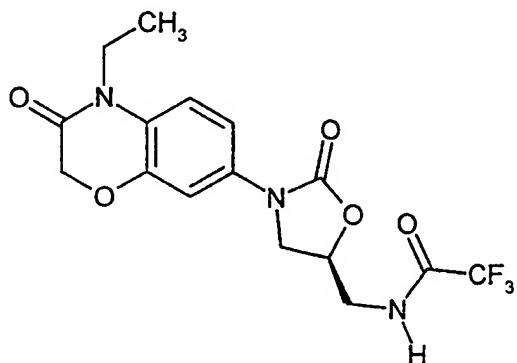
R_f (Toluol/Ethanol=10/3) = 0,48

15 Ausbeute: 50 mg (6,6% d.Th.)

Beispiel 17

(5S)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-2-on-7-yl)-5-trifluoracetylaminoethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 5 aus 0,6 g (2,04 mmol) des Amins aus Beispiel 14, 0,42 g (4,08 mmol) Triethylamin und 0,54 g (2,55 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hergestellt.

10

fbl. Kristalle

Fp: >250°C)(Zers.)

R_f: (Toluol/Ethanol=10/3) = 0,46

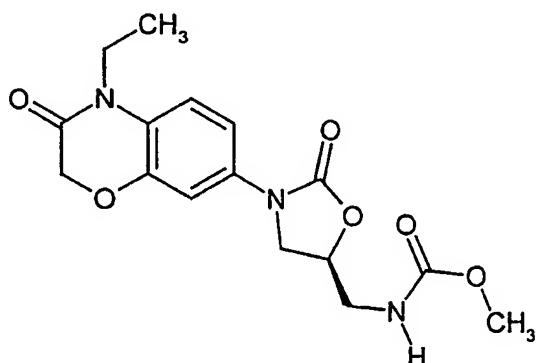
Ausbeute: 160 mg (20,25% d.Th.)

15

Beispiel 18

(5S)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-methoxycarbonylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 6 aus 1 g
(3,4 mmol) des Amins aus Beispiel 14, 6 g (6,8 mmol) Triethylamin und 0,36 g

10 (3,75 mmol) Chlorameisensäuremethylester hergestellt.

fbL. Kristalle, rekrist. aus 2-Propanol

Fp: 135,6°C

R_f (Toluol/Ethanol 10/3) = 0,29

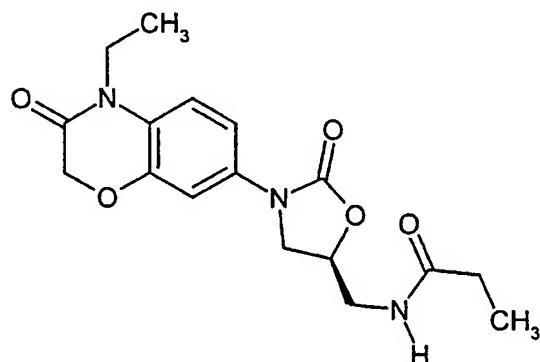
Ausbeute: 360 mg (30,3% d.Th.)

15

Beispiel 19

(5S)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 8 aus 1 g (3,4 mmol) des Amins aus Beispiel 14, 0,6 g (6,8 mmol) Triethylamin und 0,4 g (3,75 mmol) Propionsäurechlorid hergestellt.

10 fbl Kristalle, rekristallisiert aus n-Hexan

Fp: 218°C

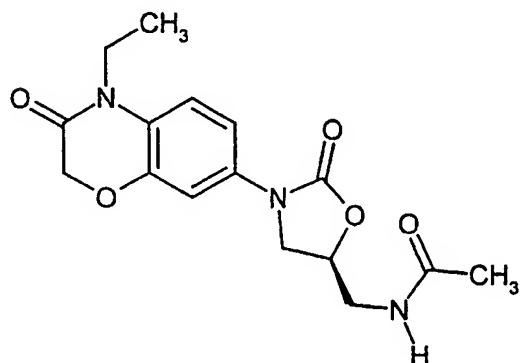
R_f: (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,39

Ausbeute: 350 mg (28,8% d.Th.)

15

Beispiel 20

(5S)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 5 aus 0,3 g (1 mmol) des Amins aus Beispiel 14, 0,2 g (2 mmol) Triethylamin und 0,1 g (1,25 mmol) Acetylchlorid hergestellt.

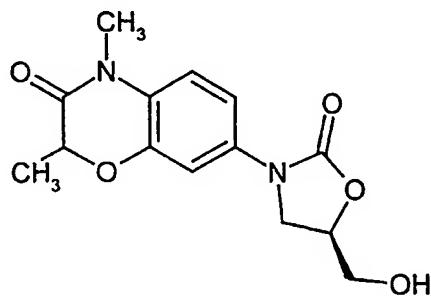
10 fbl. Kristalle, rekristallisiert aus 2-Propanol

Fp: 132°C

R_f: (Toluol/Ethanol 10/1) = 0,24**Beispiel 21**

15

(5R)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



46 g (0,14 mol) der Verbindung aus Beispiel 11A werden in 1 l abs. THF gelöst, auf -78°C abgekühlt und mit 105 g (0,168 mol) n-Butyllithiumlösung versetzt. Man röhrt 1h bei -78°C und tropft 23,6 g (0,168 mol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat zu. Anschließend lässt man die Temperatur auf RT ansteigen und über Nacht nachröhren. Dann gibt 5 man 140 ml abs. Methanol und einen Löffelspatel K_2CO_3 zu und erwärmt ca. 3h auf 50°C. Nach dem Abkühlen versetzt man mit gesättigter NH_4Cl -Lösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit $MgSO_4$ getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wird abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen.

10 fbl.Kristalle

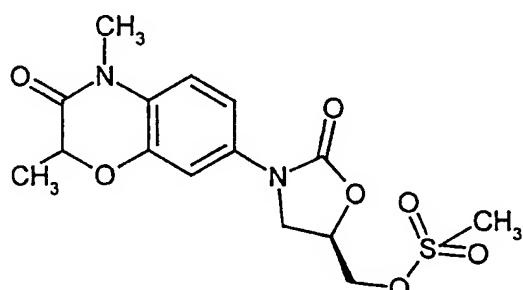
Fp: 183°C

R_f (Toluol/Methanol=10/3)= 0,17

Ausbeute: 19 g (46,1% d.Th.)

15 **Beispiel 22**

(5R)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-on



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2 aus 17,9 g (61 mmol) des Alkohols aus Beispiel 21, 6,16 g (61 mmol) Triethylamin und 8,37 g (73,2 mmol) Methansulfonsäurechlorid hergestellt

25 fbl. Kristalle

Fp: 124,5°C

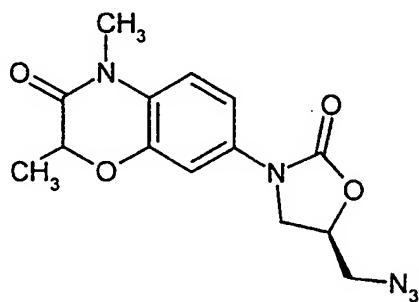
R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,5

Ausbeute: 19,8 g (88% d.Th.)

Beispiel 23

5

(5R)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on



10 Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 3 aus 19 g (51,3 mmol) des Mesylats aus Beispiel 22 in 80 ml abs. DMF und 5,02 g (77 mmol) Natriumazid hergestellt.

fbl. Kristalle

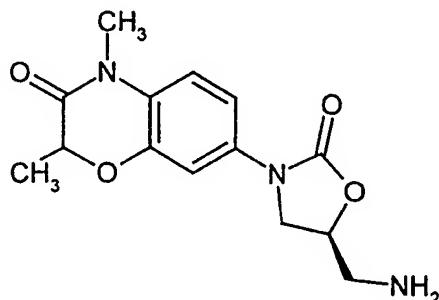
Fp: 108°C

15 R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,4

Ausbeute: 16,3 g (quantitativ)

Beispiel 24

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 4 aus 15,3 g (48,2 mmol) des Azids aus Beispiel 23, 3 g Pd-C, 10%ig, in 200 ml THF bei 60°C mit 3 bar Wasserstoff hergestellt.

10

fbl. Kristalle

Fp: 131°C

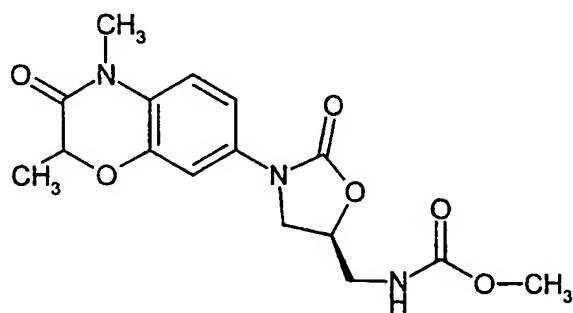
 R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,05

Ausbeute: 14 g (quantitativ)

15

Beispiel 25

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-methoxycarbonyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 6 aus 1 g (3,4 mmol) des Amins aus Beispiel 24, 0,34 g (3,4 mmol) Triethylamin und 0,39 g (4,1 mol) Chlorameisensäuremethylester hergestellt.

5 fbl.Kristalle, rekrist. aus 2-Propanol

Fp: 168°C

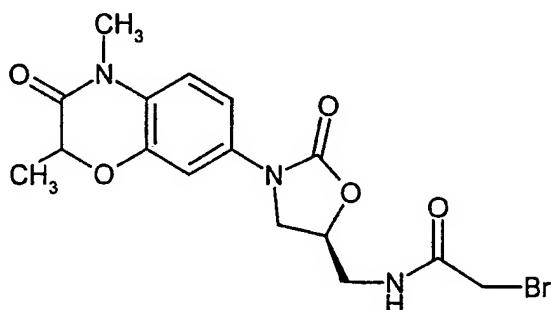
R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,43

Ausbeute: 0,956 g (81% d.Th.)

10 **Beispiel 26**

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-bromacetylaminomethyl-oxazolidin-2-on

15



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 7 aus 1 g (3,4 mmol) des Amins aus Beispiel 24, 0,34 g (3,4 mmol) Triethylamin und 0,65 g (4,1 mmol) Bromacetylchlorid hergestellt.

20 fbl.Kristalle, rekristallisiert aus 2-Propanol

Fp: 158°C

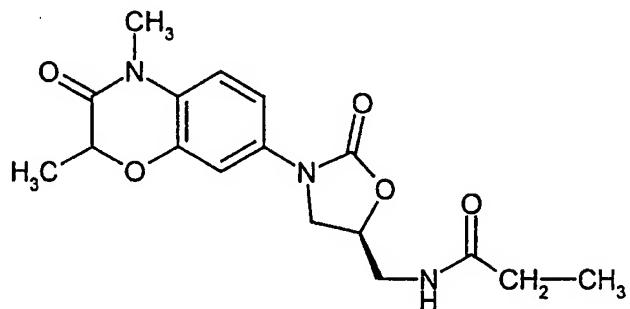
R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,41

Ausbeute: 0,983 g (73% d.Th.)

Beispiel 27

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 8 aus 1 g (3,4 mmol) des Amins aus Beispiel 24, 0,34 g (3,4 mmol) Triethylamin und 0,63 g (6,8 mmol) Propionsäurechlorid hergestellt.

10

fbl. Kristalle

Fp: 172°C

R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,5

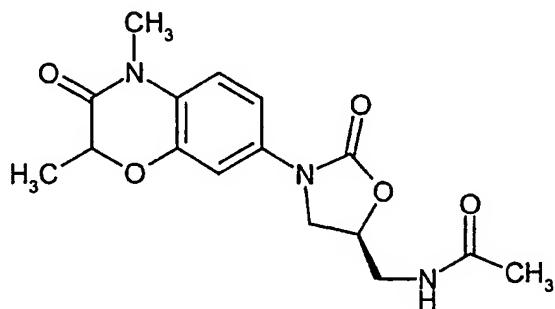
Ausbeute: 360 mg (29,6% d.Th.)

15

Beispiel 28

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 5 aus 1 g (3,4 mmol) des Amins aus Beispiels 24, 0,34 g (3,4 mmol) Triethylamin und 0,53 g (6,8 mmol) Acetylchlorid hergestellt.

10 fbl.Kristalle,

Fp: 183°C

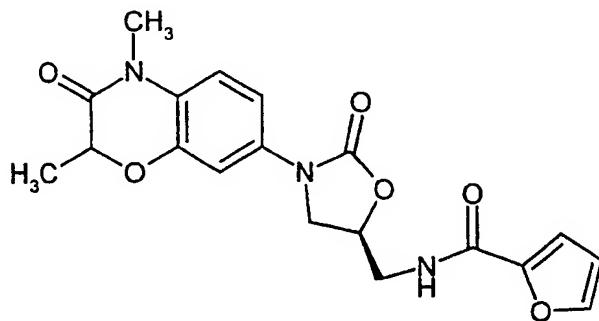
R_f (Toluol / Ethanol = 10/3) = 0,39

Ausbeute: 370 mg (38,5% d.Th.)

15

Beispiel 29

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-(furan-2-yl-carbonylamino-methyl)-oxazolidin-2-on



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16 aus 1 g (3,4 mmol) des Amins aus Beispiel 24, 0,34 g (3,4 mmol) Triethylamin und 0,96 g (6,8 mmol) Furan-2-carbonsäurechlorid hergestellt.

5 fbl. Kristalle

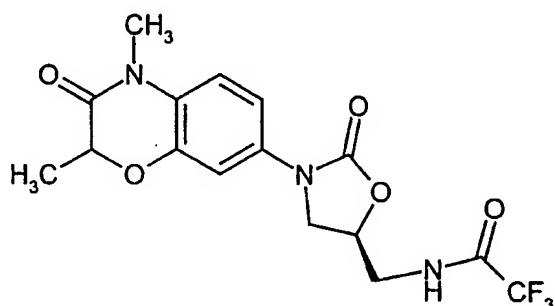
Fp: 84°C

R_f (Toluol/ Ethanol = 10/3) = 0,45

Ausbeute: 270 mg (20,5% d.Th.)

10 **Beispiel 30**

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-(trifluoracetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on



15

Die Titelverbindung wird in Analogie zu Beispiel 17 aus 1 g (3,4 mmol) des Amins aus Beispiel 24, 0,34 g (3,4 mmol) Triethylamin und 1,44 g (6,8 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hergestellt.

20 fbl. Kristalle,

Fp: 197°C

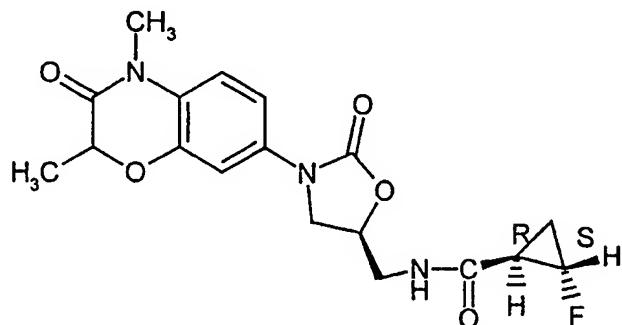
R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,58

Ausbeute: 380 mg (31,9% d. Th.)

Beispiel 31

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-[(1R,2S)-2-fluorocyclopropylcarbonylaminomethyl]-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 10 aus 0,6 g (2,05 mmol) des Amins aus Beispiel 24, 0,21 g (2,1 mmol) Triethylamin und 0,5 g

10 (4,08 mmol) (1R,2S)-2-Fluorcyclopropancarbonsäurechlorid hergestellt.

fbL. Kristalle

Fp: 104,3°C

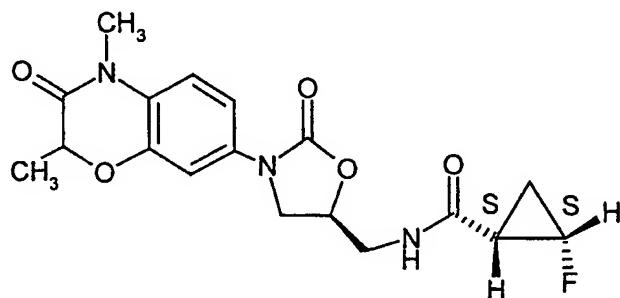
R_f (Toluol/Ethanol = 10/3) = 0,4

15 Ausbeute: 430 mg (55,4% d.Th.)

Beispiel 32

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-[(1S,2S)-2-fluorocyclopropan-carbonylaminomethyl]-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zu den Vorschriften der Beispiele 10 und 31
10 aus 0,6 g (2,05 mmol) des Amins aus Beispiel 24, 0,21 g (2,1 mmol) Triethylamin
und 0,5 g (4,08 mmol) (1S,2S)-2-Fluorcyclopropancarbonsäurechlorid hergestellt.

fbl. Kristalle,

Fp: 144°C

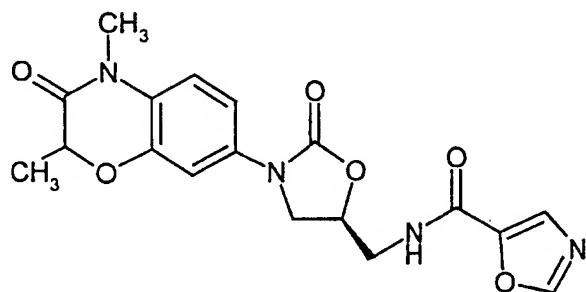
R_f (Toluol/Ethanol) = 10/3 = 0,3

15 Ausbeute: 210 mg (27,1% d.Th.)

Beispiel 33

(5S)-3-(2,4-Dimethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-(oxazol-5-yl-carbonylamino-methyl)-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 9 aus 0,5 g (1,7 mmol) des Amins aus Beispiel 24, 0,17 g (1,7 mmol) Triethylamin und 0,35 g (2,6 mmol) Oxazol-5-carbonsäurechlorid hergestellt.

10 fbl. Kristalle

Fp: 143°C

R_f (Toluol / Ethanol = 10/3)=0,48

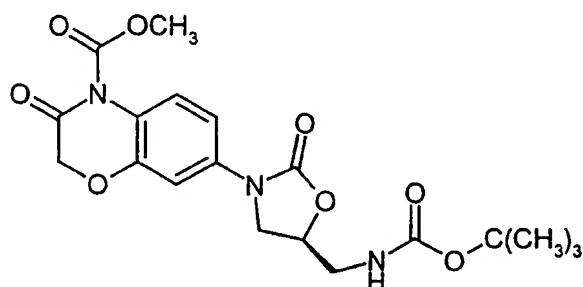
Ausbeute: 200 mg (30,3% d.Th.)

15

Beispiel 34

(5R,S)-3-(4-Methoxycarbonyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-tert.-butyloxy-carbonyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5



4 g (18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A und 3,12 g 2-tert.Butyloxycarbonyl-amino-methyl-oxiran [Tetrahedron Lett. (1996), 37(44), 7934-7940] werden mit

10 100 ml abs. THF gelöst, mit 45 g Kieselgel 60 verrührt, eine halbe Stunde kräftig gerührt, und anschließend wird das Lösemittel i.V. abgedampft. Man lässt das so beschichtete Kieselgel zwei Tage bei RT stehen und röhrt es dann mit Dichlormethan/Methanol (1/1) aus. Das Kieselgel wird abfiltriert und das Lösemittel i.V. abgedampft. Das so gewonnene Rohprodukt enthält das gewünschte Aminoethanol-Derivat (1:1-Addukt).

15 Ausbeute: 6,9 g

R_f (Dichlormethan/Methanol = 15/1) = 0,54

20 Es wird in 80 ml THF aufgenommen, mit der äquivalenten Menge Carbonyldiimidazol (CDI) versetzt und über Nacht gerührt. Man versetzt mit 5 ml Wasser, röhrt eine Stunde und extrahiert mit Dichlormethan. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wird das Lösemittel im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 50/1)

25 fbl. Kristalle

Fp.: 154°C

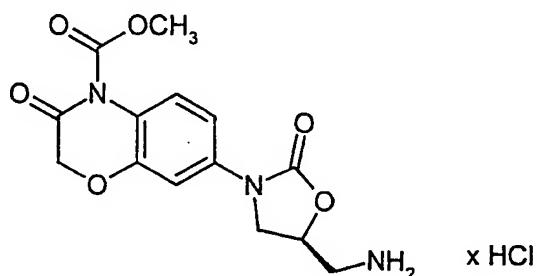
Ausbeute: 1,4 g (19%, bezogen auf das Amin aus Beispiel 13A)

R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,62

Beispiel 35

5

(5R,S)-3-(4-Methoxycarbonyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on-hydrochlorid



10

1,3 g (3,085 mmol) der Verbindung aus Beispiel 34 werden in Dioxan gelöst und bei RT solange in 4 N Salzsäure gerührt, bis der Boc-Rest abgespalten ist (6h, DC-Kontrolle). Das Lösemittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand i.V. getrocknet.

15

fbl. Kristalle

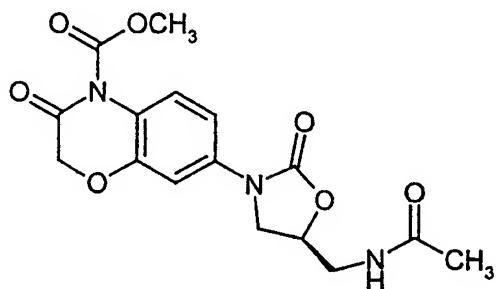
Fp.: 110-118°C (Zers.)

Ausbeute: 0,56 g (50.7% d.Th.)

Beispiel 36

(5R,S)-3-(4-Methoxycarbonyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



0,56 g (1,565 mmol) der Verbindung aus Beispiel 35 werden zusammen mit 10 ml
10 Essigsäureanhydrid und 0,48 g (4,7 mmol) Triethylamin bei RT gerührt. Nach 1 Stunde wird noch ein weiteres Äquivalent Triethylamin zugesetzt und über Nacht weitergerührt. Anschließend wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase wird mit Wasser ausgeschüttelt und anschließend mit Dichlormethan reextrahiert. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wird i.V. zur Trockne eingedampft.

fbL. Kristalle

15 Fp.: 174°C

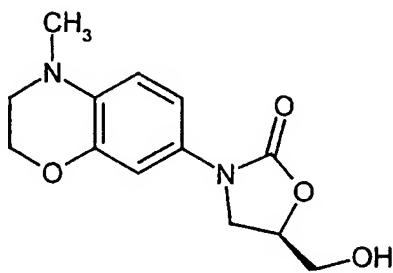
Ausbeute: 150 mg (26,4% d.Th.)

R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,44

Beispiel 37

(5R)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 aus 26 g (87,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A, 36,4 ml Butyllithium-Lösung, 2,5 n in Hexan, und 12,5 ml (12,73 g \cong 88,3 mmol, d=1,018) (R)-(-)-Glycidylbutyrat in 520 ml THF hergestellt. Die säulenchromatographische Trennung erfolgt an Kieselgel 60 mit dem Laufmittel: Dichlormethan / Methanol =100/5.

10 fbl.Kristalle

Fp:150°C

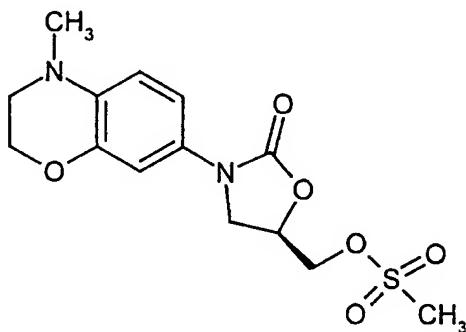
15 R_f (Dichlormethan / Methanol) =0,52

Ausbeute: 20g (86,9% d.Th.)

Beispiel 38

(5R)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2 aus 4 g (15,2 mmol) des Alkohols aus Beispiel 37, 2,8 g \cong 1,9 ml (24,3 mmol, 1,6 Equivalente) Mesylchlorid und 3,6 ml (25,8 mmol) Triethylamin hergestellt. Säulenchromatographische Trennung mit Dichlormethan / Methanol = 100/3 als Laufmittel fbl. Kristalle

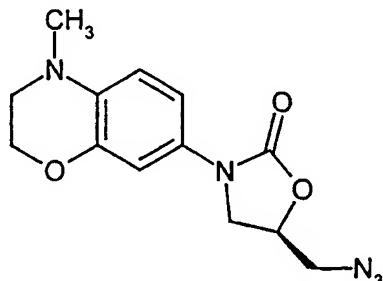
R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/5) = 0,69

Ausbeute: 3g (57,7% d.Th.)

15

Beispiel 39

(5R)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 3 aus 0,65 g (1,9 mmol) des Mesylats aus Beispiel 38 und 0,12 g Natriumazid hergestellt. Säulen-chromatographische Trennung an Kieselgel 60 mit Dichlormethan /Methanol = 100/5

5 als Laufmittel

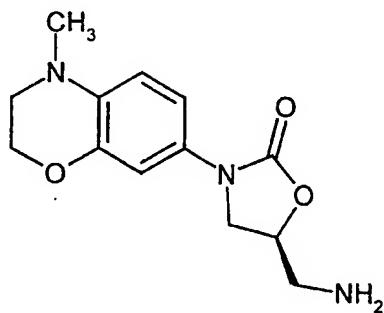
gelbliches Öl

R_f (Dichlormethan /Methanol = 100/5) = 0,77

Ausbeute: 260 mg (47,3% d.Th)

10 **Beispiel 40**

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on



15

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 4

a) aus 0,7 g (2,42 mmol) des Azids aus Beispiel 39 und 70 mg Pd-C, 10%ig, hergestellt. Säulenchromatographische Reinigung mit Methylenchlorid/Methanol = 9/1 als Laufmittel.

20

Ausbeute 0,38 g (59,7% d.Th.)

oder

b) 0,98 g (3,4 mmol) des Azids aus Beispiel 39 werden unter Argon-Atmosphäre in 25 ml Methanol gelöst und mit 0,5 g Pd-C-Katalysator (10%ig) in wenig

25

Methanol versetzt. Man gibt 1,1 g (17,45 mmol \equiv 5 Equivalente) Ammoniumformiat zu und röhrt 10 Minuten bei Rückfluß. Nach Abkühlen und Abfiltrieren des Katalysators dampft man zur Trockene ein und trennt den Rest säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel Dichlormethan/

5 Methanol = 85/15 bis 8/2)

Ausbeute: 0,41 g (46% d.Th.)

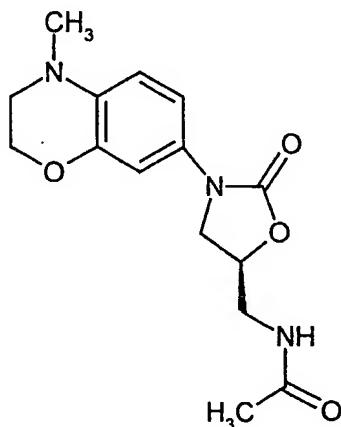
R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/7) = 0,27

fbl. Öl

10 **Beispiel 41**

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on

15



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 5 aus 50 mg (0,19 mmol) des Amins aus Beispiel 40, 0,016 ml (1,2 Equivalente) Acetylchlorid und 0,035 ml (1,35 Equivalente) Triethylamin hergestellt.

20 fbl. Schaum

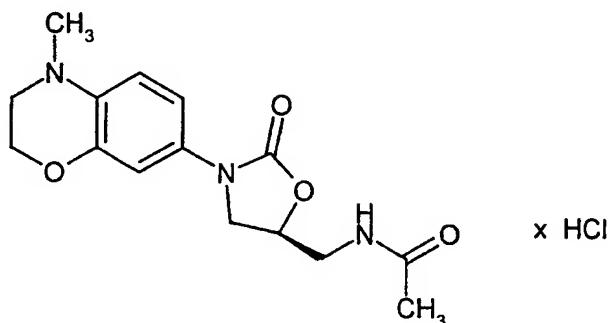
R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,67

Ausbeute: 55 mg (94,9% d.Th.)

Beispiel 42

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on-hydrochlorid

5



230 mg (0,754 mmol) der Verbindung aus Beispiel 41 werden in 5 ml 1molarer HCl und 20 ml Wasser gelöst, filtriert und das Filtrat über Nacht lyophilisiert.

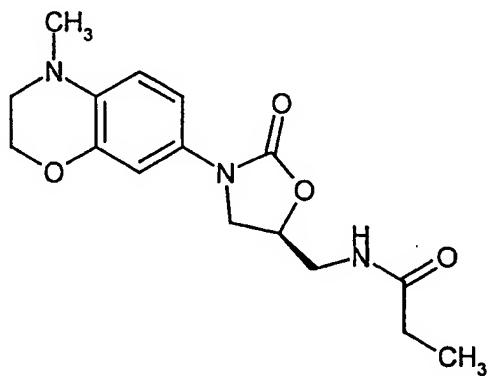
10

fbl. Schaum

Ausbeute: quantitativ (255mg)

Beispiel 43

15 (5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 8 aus 220 mg (0,836 mmol) des Amins aus Beispiel 40, 1,1 mmol \cong 0,09 ml (1,2 Equivalente) Propionylchlorid und 0,16 ml Triethylamin (1,09 mmol) hergestellt.

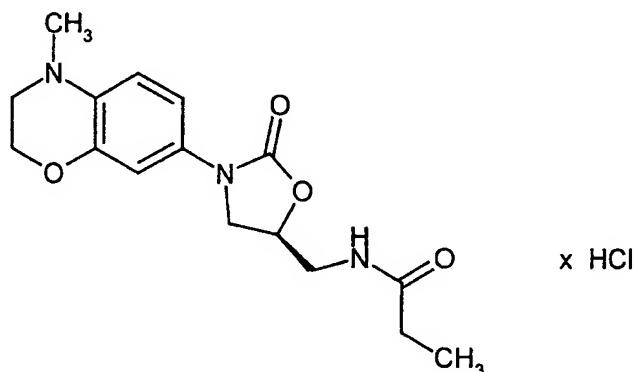
fbl.Schaum

5 R_f (Dichlormethan /Methanol =9/1) = 0,76

Ausbeute: 260 mg (97,4% d.Th.)

Beispiel 44

10 (5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on-hydrochlorid



15 Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 42 aus 260 mg (0,814 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43, 4 ml 1n Salzsäure und 20 ml Wasser hergestellt.

fbl. Schaum

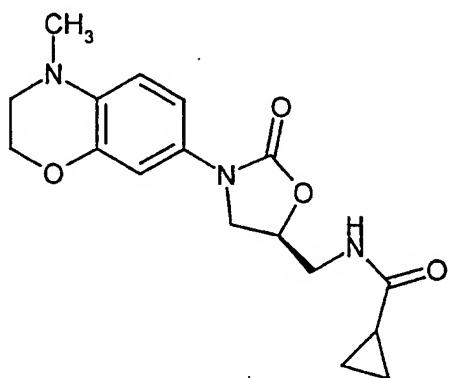
Ausbeute: 240 mg (92,3% d.Th.)

20

Beispiel 45

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-cyclopropyl-carbonyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 5 aus 80 mg (0,304 mmol) des Amins aus Beispiel 40, 0,04 ml (0,365 mmol) Cyclopropancarbon-
10 säurechlorid und 0,06 ml (0,41 mmol) Triethylamin hergestellt.

fbl. Öl

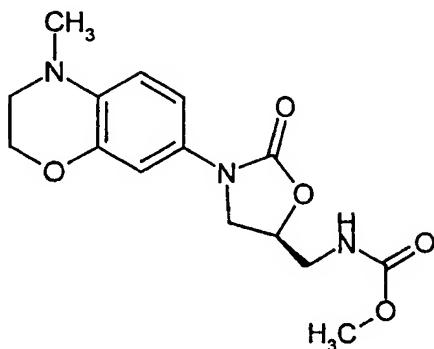
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,35

Ausbeute: 67 mg (66,6% d.Th.)

Beispiel 46

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-methoxycarbonyl-amino-methyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 6 aus 80 mg (0,304 mmol) des Amins aus Beispiel 40, 0,03 ml ($d=1,223 \cong 36,7$ mg, 0,39 mmol)

10 Cyclopropancarbonsäurechlorid und 0,06 ml (0,41 mmol) Triethylamin hergestellt.

fbL Schaum

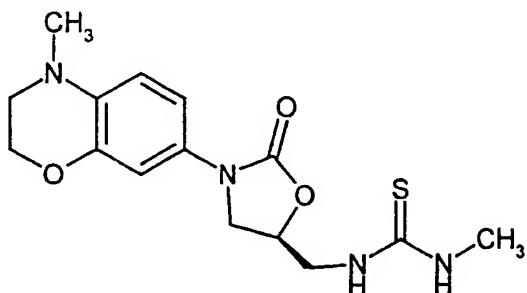
R_f (Dichlormethan/Methanol= 100/5) = 0,64

Ausbeute: 84 mg (86% d.Th.)

15

Beispiel 47

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-methylthiocarbamoyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



20

50 mg (0,19 mmol) des Amins aus Beispiel 40 werden in 2 ml THF gelöst, mit 14 mg (0,19 mmol) Methylisothiocyanat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Säulenchromatographische Trennung mit Kieselgel 60 und Dichlormethan/Methanol = 100/5 als Laufmittel.

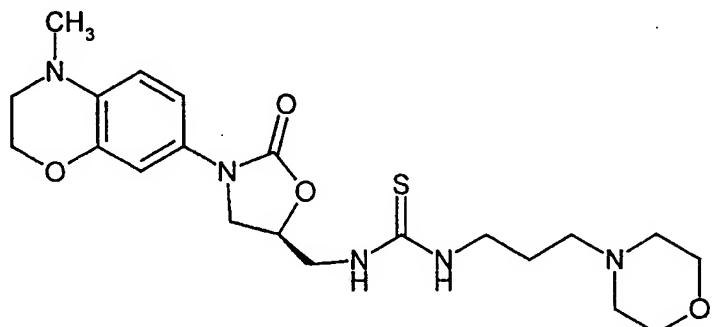
5 fbl. Schaum

R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/5) = 0,6

Ausbeute: 58 mg (86,7% d.Th.)

10 **Beispiel 48**

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-morpholino-propylthiocarbamoyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



15

Analog Beispiel 47 wird die Titelverbindung aus 30 mg (0,114 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40 und 21 mg (0,114 mmol) Morpholinopropylisothiocyanat in 2 ml THF hergestellt. Säulenchromatographische Trennung mit Kieselgel 60 und Dichlormethan / Methanol = 9/1 als Laufmittel.

20 fbl. Schaum

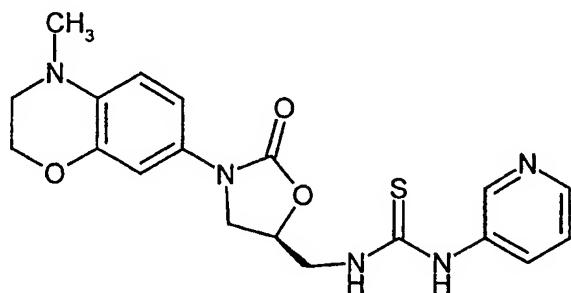
R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,54

Ausbeute. 41 mg (80% d.Th.)

Beispiel 49

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-(3-pyridylthiocarbamoyl-amino-methyl)-oxazolidin-2-on

5



Analog Beispiel 47 wird die Titelverbindung aus 30 mg (0,114 mmol) des Amins aus Beispiel 40 und 160 mg (0,114 mmol) 3-Pyridylisothiocyanat in 2 ml THF hergestellt. Säulenchromatographische Trennung mit Kieselgel 60 und Dichlormethan /

10 Methanol = 100/7 als Laufmittel.

fbl. Schaum

R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/7) = 0,49

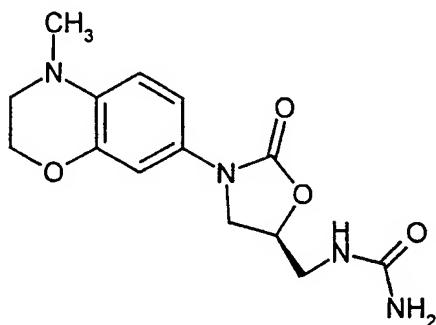
Ausbeute: 31 mg (67,1% d.Th.)

15

Beispiel 50

(5S)-3-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-carbamoyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5



0,2 g (0,76 mmol) des Amins aus Beispiel 40, 64 mg (0,76 mmol) Kaliumcyanat und 0,76 ml (0,76 mmol) 1molare HCl-Lösung in 333 ml Wasser werden 3 Stunden zum

10 Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen röhrt man mit 10 ml Essigwasser aus, trennt die organische Phase ab, dampft i.V. zur Trockene ein und trennt den Rückstand säulen-chromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/ Methanol = 9/1)

fbl. Schaum

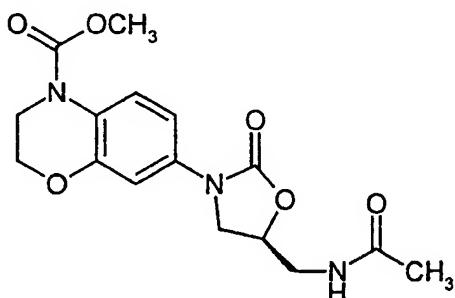
R_f (Dichlormethan/ Methanol = 9/1) = 0,55

15 Ausbeute: 120 mg (51,6% d.T.)

Beispiel 51

(5R,S)-3-(4-Methoxycarbonyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5-acetyl-amino-methyl-oxazolidin-2-on

5



250 mg (1,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 48A werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 194 mg (1,68 mmol) 2-Acetylaminomethyl-oxiran (Lit.: analog J. Kitchin

10

et al., J. Med. Chem. 37, 1994, 3707-16) und mit 3 g Kieselgel versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Da laut DC die Umsetzung nur gering ist, versetzt man mit weiteren 70 mg (\approx 1/2 Equivalent) Oxiran und lässt 2 Tage bei RT reagieren. Dann wird das Kieselgel mit 5 ml Dichlormethan und 3 ml Methanol eluiert, das Kieselgel abfiltriert und die organische Phase i.V. zur Trockne eingedampft. Die säulenchromatographische Trennung an Kieselgel 60 mit Dichlormethan / Methanol = 100/5 als Laufmittel (R_f = 0,4) ergibt 70 mg (18% d.Th.) des gewünschten Aminoalkohols. Dieser wird in 2 ml THF aufgenommen, mit 120 mg (1,4 Equivalenzen) Carbonyldiimidazol versetzt und über Nacht bei 50°C gerührt. Der Ansatz wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und säulenchromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/5, R_f = 0,5).

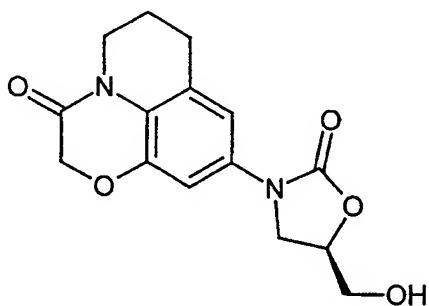
20 fbl. Schaum

Ausbeute: 74 mg (17,6% d.Th.)

Beispiel 52

(5R)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-9-yl)-5-hydroxy-methyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 aus 0,5 g (1,48 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A, 0,78g (1,35 mmol) n-Butyllithium-Lösung in n-Pentan (1,7N) und 0,19 ml (1,35 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat in THF hergestellt.

10 fbl. Kristalle

Fp 183-5°C

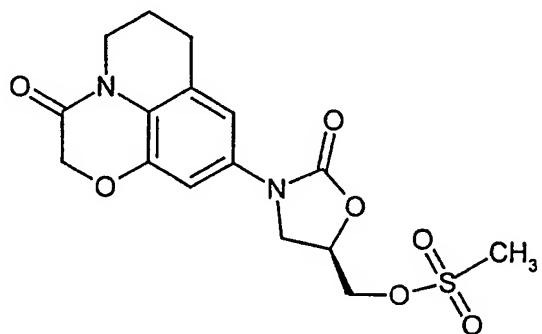
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/5) = 0,33

15 Ausbeute: 165mg (36,7%d.Th.)

Beispiel 53

(5R)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-9-yl)-5-methan-sulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2 aus 1 g (3,3 mmol) des Alkohols aus Beispiel 52, 0,6 g (5,28 mmol) (1,6 Äquivalenten \cong 10 0,41 ml) Mesylchlorid und 0,57 g (5,61 mmol, 1,7 Äquivalenten \cong 0,8 ml) Triethylamin hergestellt. Säulenchromatographische Trennung mit Kieselgel 60 und Dichlormethan / Methanol = 100/5 als Laufmittel.

fbl. Kristalle

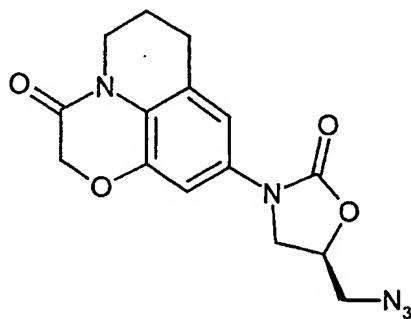
Ausbeute 0,94 g (74,6% d.Th.)

15

Beispiel 54

(5R)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-9-yl)-5-azido-methyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 3 aus 0,9 g (2,36 mmol) des Mesylats aus Beispiel 53 und 0,15 g (2,34 mmol) Natriumazid in

10 6 ml DMF hergestellt.

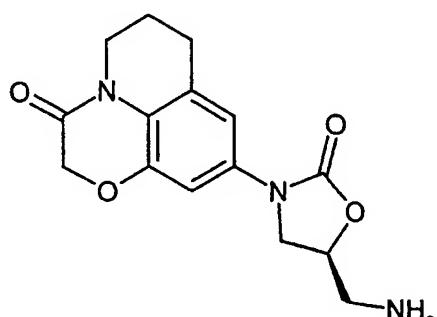
fbl. Kristalle, Fp: 135°C

R_f (Dichlormethan/ Methanol = 100/5) = 0,86

Ausbeute: 0,65 g (83% d.Th.)

15 **Beispiel 55**

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-9-yl)-5-amino-methyl-oxazolidin-2-on



20

0,5 g (1,52 mmol) des Azids aus Beispiel 54 werden unter Argonatmosphäre in 2,5 ml Dimethoxyethan vorgelegt und unter Rühren bei 50°C tropfenweise mit 0,22 ml (1,82 mmol \cong 1,2 Äquivalenten) Trimethylphosphit ($\text{P}(\text{OCH}_3)_3$) in 2,5 ml Dimethoxyethan versetzt. Dann erhitzt man 3 Stunden zum Sieden. Man versetzt mit 0,3 ml 6 n Salzsäure und erhitzt weitere 3 Stunden zum Sieden. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 3 ml gesättigter Natrium-hydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Dichlormethan. Die organische Phase wird i.V. zur Trockne eingedampft und der Rückstand säulenchromatographiert (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1).

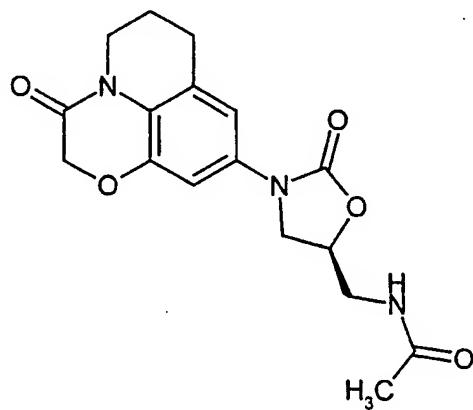
10 fbl. Schaum

Ausbeute: 0,28 g (60,8% d.Th.)

Beispiel 56

15

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-9-yl)-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 5 aus 250 mg (0,822 mmol) des Amins aus Beispiel 55, 0,08 ml (1,15 mmol 1,4 Äquivalenten, d = 1,104) Acetylchlorid und 0,17 ml (1,23 mmol 1,5 Äquivalenten) Triethylamin

hergestellt. Chromatographische Trennung mit Kieselgel 60 und als Laufmittel Dichlormethan/ Methanol =100/4.

fbl. Schaum

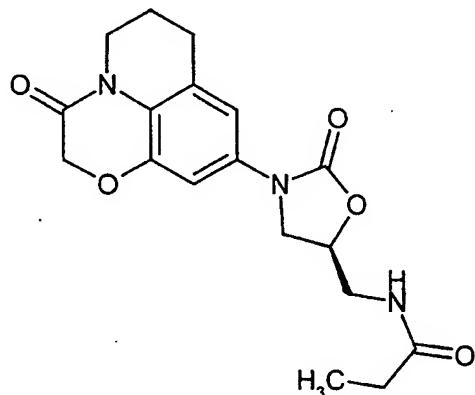
Ausbeute: 170 mg (59,9% d.Th.)

5

Beispiel 57

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-9-yl)-5-propionyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

10



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 8 aus 300 mg (0,99 mmol) des Amins aus Beispiel 55, 0,1 ml (1,19 mmol d = 1,065) Propionylchlorid und 0,19 ml (1,36 mmol) Triethylamin hergestellt. Chromatographie : Kieselgel 60, Dichlormethan / Methanol = 100/7

15

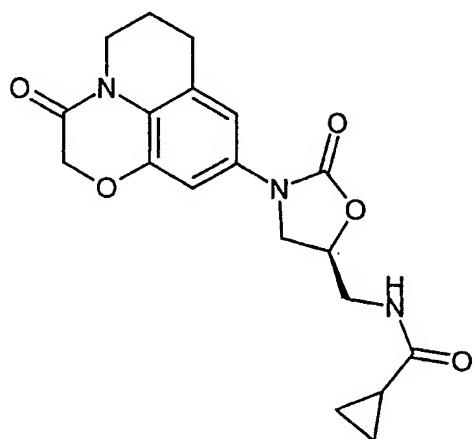
fbl. Schaum

Ausbeute: 210 mg (59,1% d.Th.)

Beispiel 58

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-9-yl)-5-cyclopropan-carbonylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 10 aus 250 mg (0,825 mmol) des Amins aus Beispiel 55, 0,09 ml (0,1 g, 0,99 mmol, 1,2
10
1,25 mmol) Cyclopropancarbonsäurechlorid und 0,15 ml (1,1 mmol, 1,35
1,35 mmol) Triethylamin hergestellt.

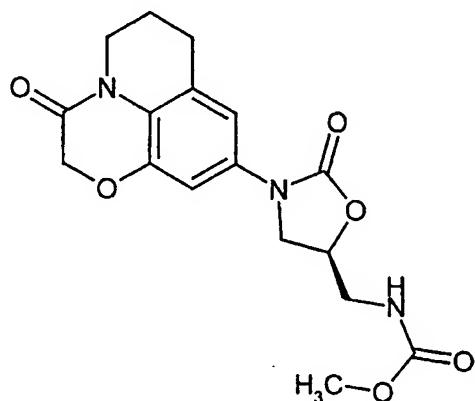
fbl. Schaum

Ausbeute: 198 mg (64,7% d.Th.)

Beispiel 59

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-9-yl)-5-methoxycarbonylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 6 aus 300 mg (0,99 mmol) des Amins aus Beispiel 55, 0,11 g (1,19 mmol, 1,2 Äquivalenten, 0,9 ml) Chlorameisensäuremethylester und 0,18 ml (1,29 mmol) Triethylamin hergestellt.

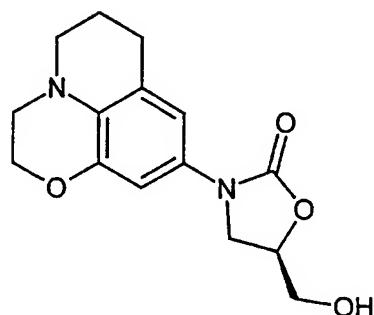
10 fbl. Schaum

Ausbeute: 90 mg (25,2% d.Th.)

Beispiel 60

(5R)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 aus 0,54 g (1,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A, 0,66 ml (1,7 mmol) n-Butyllithium-10 Lösung in n-Hexan, 2,5 n, und 0,24 ml (1,7 mmol, d= 1,018) (R)-(-)-Glycidylbutyrat hergestellt. Chromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/3

fbl. Öl

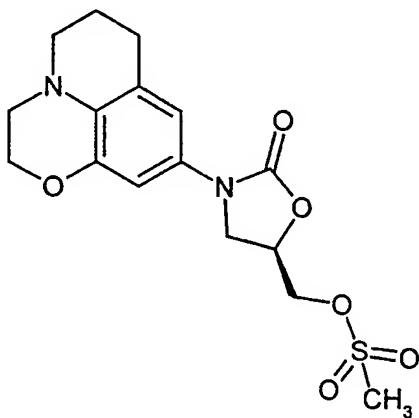
Ausbeute: 356 mg (72,3% d.Th.)

15

Beispiel 61

(5R)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2 aus 0,22 g (0,76 mmol) des Alkohols aus Beispiel 60, 0,14 g (1,21 mmol, 1,6 Äquivalenten,

10 0,09 ml) Mesylchlorid und 0,18 ml (1,29 mmol, 1,7 Äquivalenten) Triethylamin hergestellt.

fbl.Öl

Ausbeute: 0,35 g, roh (>100% d.Th.)

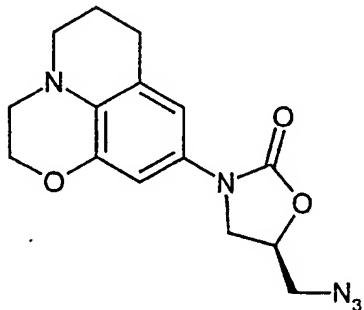
Nach chromatographischer Trennung an Kieselgel 60 und Dichlormethan / Methanol

15 = 100/5 als Laufmittel erhält man 77,5% d.Th.

Beispiel 62

(5R)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 3 aus 3,12 g (8,48 mmol) des Mesylats aus Beispiel 61 und 0,55 g (8,48 mmol) Natriumazid in

10 30 ml DMF hergestellt. Chromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Di-chlormethan / Essigester =9/1

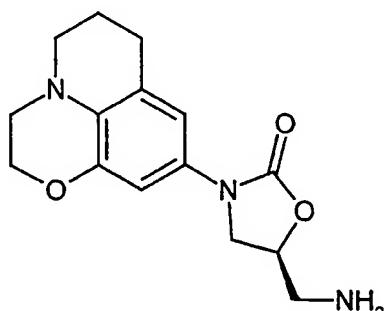
fbl., zähes Öl

Ausbeute: 2,15 g (80,5% d.Th.)

15

Beispiel 63

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on



20

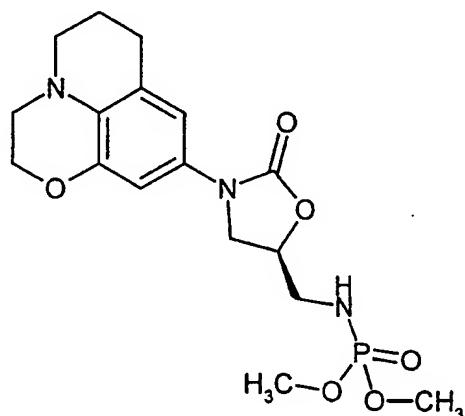
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 55 aus 0,3 g (0,95 mmol) des Azids aus Beispiel 62 und 0,13 ml (1,14m mol) Triethylphosphit (1,2 Äquivalenten) in 3 ml Dimethoxyethan hergestellt. Chromatographische
 5 Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,26
 Ausbeute: 80 mg (29,1% d.Th.)

Das folgende Nebenprodukt wurde isoliert:

Beispiel 64

10

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-dimethoxyphosphonylaminomethyl-oxazolidin-2-on



15

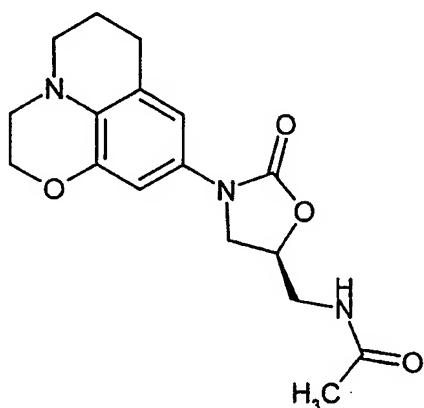
R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,62

Ausbeute: 50 mg (13,3% d.Th.)

Beispiel 65

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on

5



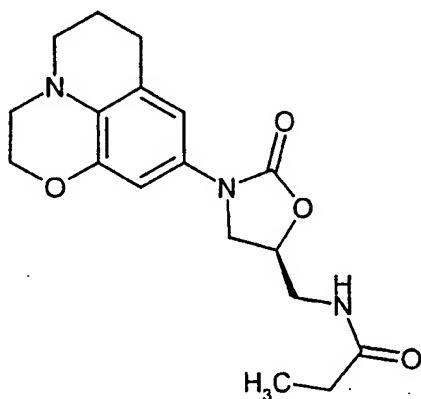
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 5 aus 80 mg (0,28 mmol) des Amins aus Beispiel 63, 0,03 ml (1,4 Äquivalenten) Acetylchlorid und 0,06 ml (1,5 Äquivalenten) Triethylamin hergestellt. Chromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/ Methanol =9/1) =0,53
Ausbeute: 70 mg (76,3% d.Th.)

10

Beispiel 66

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-propionyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 8 aus 0,1 g (0,346 mmol) des Amins aus Beispiel 63, 0,04 ml (0,416 mmol, 1,2 Äquivalenten)

10 Propionylchlorid und 0,065 l (0,467 mol) Triethylamin hergestellt. Chromatographische Trennung, Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 9/1
fbl. Schaum

R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,7

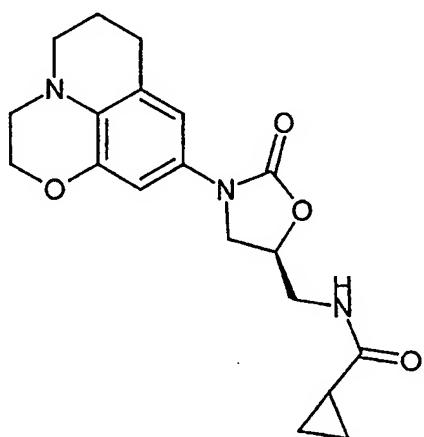
Ausbeute 85 mg (71,2% d.Th.)

15

Beispiel 67

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-cyclopropan-carbonylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 10 aus 150 mg

(0,52 mmol) des Amins aus Beispiel 63, 0,056 ml (0,623 mmol, 1,2 Äquivalenten d =

10 1,152) Cyclopropancarbonsäurechlorid und 0,1 ml (0,702 mmol, 1,35 Äquivalenten)

Triethylamin hergestellt. Chromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel:

Dichlormethan / Methanol = 9/1

fbl. Schaum

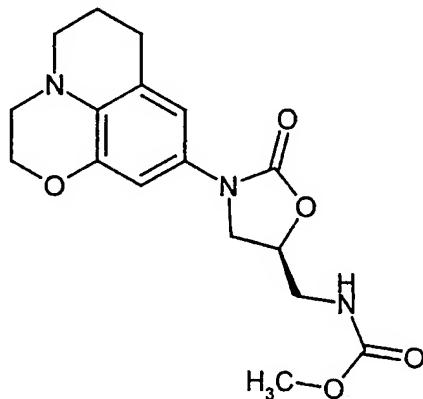
R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,64

15 Ausbeute: 80 mg (43,1% d.Th.)

Beispiel 68

(5S)-3-(6,7-Dihydro-5H-pyrido-[1,2,3-de]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-9-yl)-5-methoxycarbonylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 6 aus 190 mg (0,66 mmol) des Amins aus Beispiel 63, 0,075 g (0,79 mmol, 1,2 Äquivalenten)

10 Chlorameisensäuremethylester und 0,12 ml (0,89 mol) Triethylamin hergestellt.

fbl. Schaum

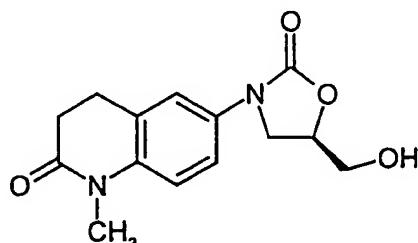
R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,66

Ausbeute: 100 mg (43,7% d.Th.)

15

Beispiel 69

(5R)-3-(1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



20

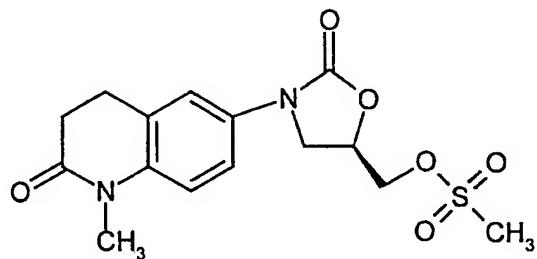
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 aus 6 g (19,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21A, 7,2 ml (19,2 mmol) Butyllithiumlösung (2,5 molar) und 3 ml (21 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat hergestellt.

5 fbl. Kristalle

Ausbeute: 4,5g (84,8% d.Th.)

Beispiel 70

10 (5R)-3-(1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)5-methansulfonyloxyethyl-oxazolidin-2-on



15 Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2 aus 4,2 g (15,2 mmol) des Alkohols aus Beispiel 69, 3,5 ml (25,7 mmol) Triethylamin und 1,75 ml (25,3 mmol) Mesylchlorid in 50 ml Pyridin hergestellt.

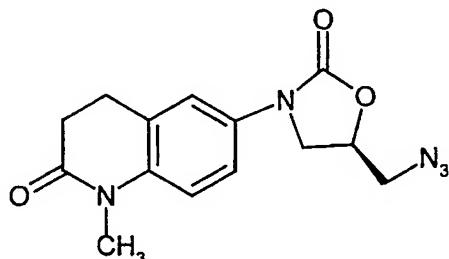
fbl. Produkt

Ausbeute, roh: 6 g (>100% d.Th.)

20

Beispiel 71

(5R)-3-(1-Methyl-1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on



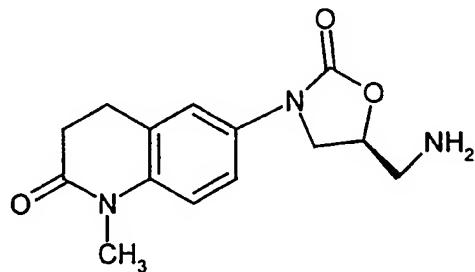
5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 3 aus 0,5 g (1,47 mmol) des Mesylats aus Beispiel 70 und 110 mg (169 mmol) Natriumazid in 10 ml DMF bei 80°C hergestellt.

10

Beispiel 72

(5S)-3-(1-Methyl-1,2,3,4-terahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-aminomethyloxazolidin-2-on



15

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 4 aus 1 g (3,3 mmol) des Azids aus Beispiel 71 und 100 mg Pd-C, 5%ig, bei 3 bar Wasserstoff und RT hergestellt.

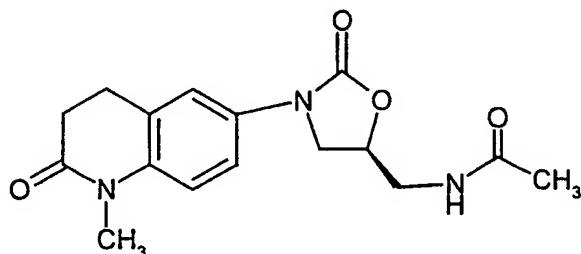
20

fbl. Produkt

Ausbeute: 0,9 g (≈ quantitativ)

Beispiel 73

(5S)-3-(1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



5

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiel 5 aus 400 mg (1,45 mmol) des Amins aus Beispiel 71, 10 ml Pyridin und 0,153 ml (2,17 mmol) Acetylchlorid hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60, Lauf-

10 mittel: Dichlormethan / Methanol =100/ 1

fbl. Kristalle,

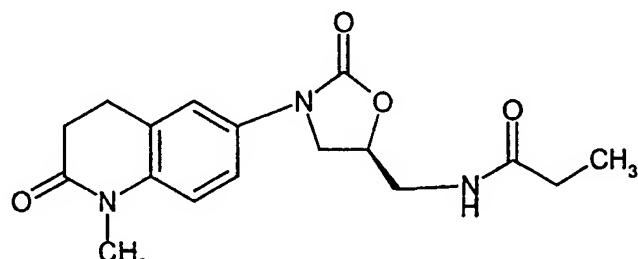
Fp: 233°C (Zers.)

Ausbeute: 140 mg (30,4% d.Th.)

15

Beispiel 74

(5S)-3-(1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 8 aus 0,39 mg (1,09 mmol) des Amins aus Beispiel 72, 10 ml Pyridin und 0,141 g (1,63 mmol) Propionylchlorid hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/1

5 fbl. Kristalle,

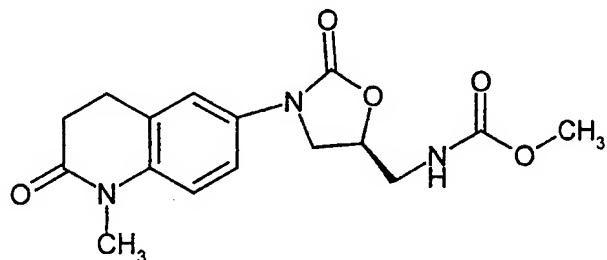
Fp: 187°C (Zers.)

Ausbeute: 208 mg (57,6% d.Th.)

Beispiel 75

10

(5S)-3-(1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-methoxycarbonyl-amino-methyl-oxazolidin-2-on



15

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 6 aus 300 mg (1,09 mmol) des Amins aus Beispiel 72, 10 ml Pyridin und 0,126 ml (1,63 mmol) Chlorameisensäuremethylester hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60: Dichlormethan / Methanol = 100/1

20 fbl. Kristalle,

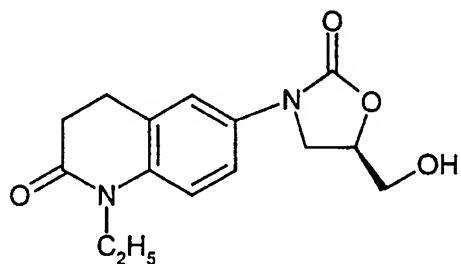
Fp: 181°C (Zers.)

Ausbeute: 150 mg (41,3% d.Th.)

Beispiel 76

(5R)-3-(1-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 69 aus 1 g (3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A, 1,1 ml (3 mmol) Butyllithiumlösung (2,5M) und 0,46 ml (3,3 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100 / 1 fbl. Produkt

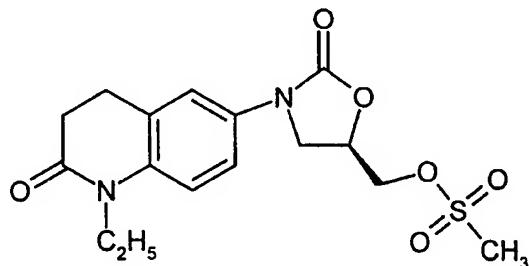
Ausbeute: 20,6 mg (23,7% d.Th.)

15

Beispiel 77

(5R)-3-(1-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-methansulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-on

20



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 70 aus 12 g (41,4 mmol) des Alkohols aus Beispiel 76, 100 ml Pyridin, 9,36 ml (69,6 mmol, d = 0,73) Triethylamin und 4,68 ml (68,76 mmol, d = 1,474) Mesylchlorid hergestellt.

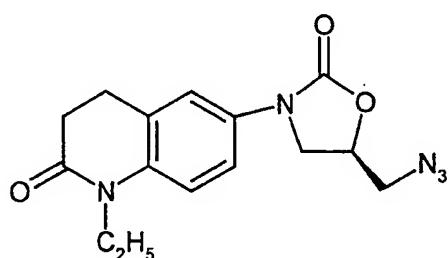
fbL. Produkt

5 Ausbeute: 9 g (59,0% d.Th.)

Beispiel 78

(5R)-3-(1-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-

10 on



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 71 aus 9 g

15 (24,4 mmol) des Mesylats aus Beispiel 73 und 1,74 g (26,9 mmol) Natriumazid in 100 ml DMF hergestellt.

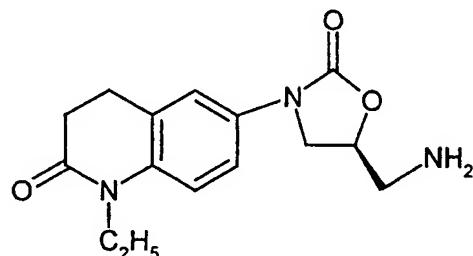
fbL. Produkt

Ausbeute: 6,4 g (83,2% d.Th.)

Beispiel 79

(5S)-3-(1-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 72 aus 6 g (19 mmol) des Azids aus Beispiel 78 und 500 mg Pd-C, 5%-ig, bei 3 bar Wasserstoff und RT über Nacht hergestellt.

10

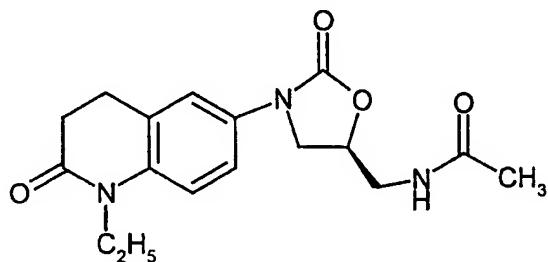
fbl. Produkt

Ausbeute: 3g (54,5% d.Th.)

Beispiel 80

15

(5S)-3-(1-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 73 aus 0,4 g (1,38 mmol) des Amins aus Beispiel 79, 10 ml Pyridin und 0,15 ml (2,7 mmol)

Acetylchlorid hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 10/1

fbl. Kristalle

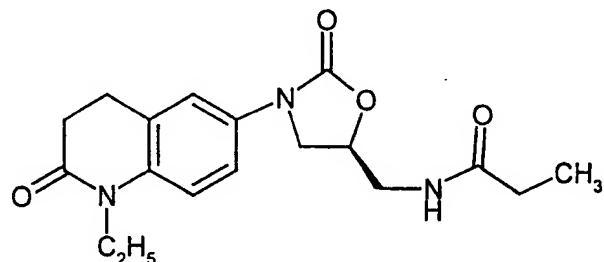
Fp: 185°C (Zers.)

5 Ausbeute: 110 mg (24,1% d.Th.)

Beispiel 81

(5S)-3-(1-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-propionylaminomethyl-oxa-

10 zolidin-2-on



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 74 aus 0,4 g

15 (1,38 mmol) des Amins aus Beispiel 79, 10 ml Pyridin und 0,18 ml (2,07 mmol) Propionylchlorid hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/1

fbl. Kristalle

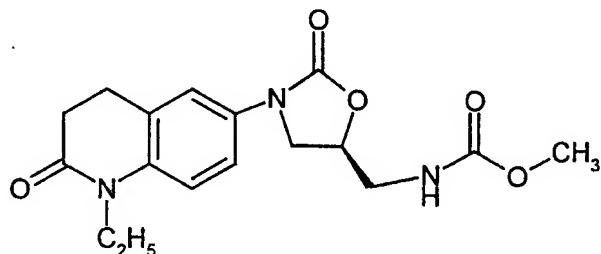
Fp: 120°C

20 Ausbeute: 260 mg (54,5% d.Th.)

Beispiel 82

(5S)-3-(1-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-methoxycarbonyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 76 aus 0,4 g (1,38 mmol) des Amins aus Beispiel 79, 10 ml Pyridin und 0,15 ml (2,07 mmol)

10 Chlorameisensäuremethylester hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/1.

fbl. Kristalle,

Fp: 188°C (Zers.)

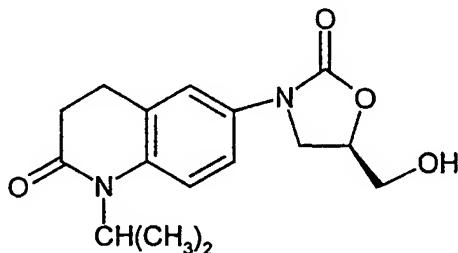
Ausbeute: 200 mg (41,7% d.Th.)

15

Beispiel 83

(5R)-3-(1-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on

20



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 69 aus 12 g (35,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A, 13,27 ml (35,4 mmol) Butyllithium, (2,5 molar) und 5,5 ml (38,7 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat hergestellt.

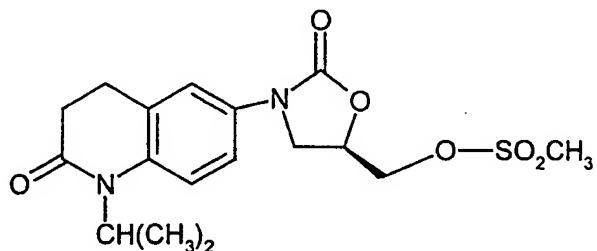
fbl. Produkt

5 Ausbeute, roh: 12 g (>100%, 10,8g)

Beispiel 84

(5R)-3-(1-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-methansulfonyl-oxy-

10 methyl-oxazolidin-2-on



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 70 aus 10,8 g

15 (35,5 mmol) des Alkohols aus Beispiel 83, 100 ml Pyridin, 8,2 ml (60,3mmol) Triethylamin und 4,08 ml (59 mmol) Mesylchlorid bei 0°C hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/ Methanol= 100/1

fbl. Kristalle,

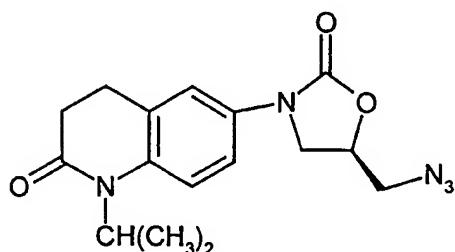
Fp: 156°C

20 Ausbeute: 1,1 g (8,1% d.Th.); 4 g Edukt zurückgewonnen

Beispiel 85

(5R)-3-(1-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 71 aus 5 g (13,6 mmol) des Mesylats aus Beispiel 84 und 1,02 g (15,6 mmol) Natriumazid in 10 50 ml DMF hergestellt.

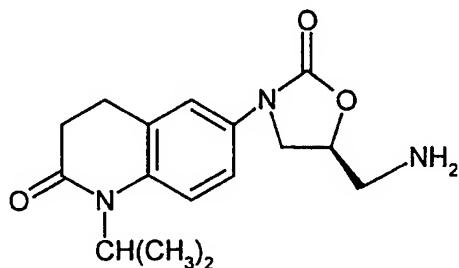
fbL. Produkt

Ausbeute, roh: 5 g

Beispiel 86

15

(5S)-3-(1-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on



20

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 72 aus 5 g (15,2 mmol) des Azids aus Beispiel 85 und 500 mg Pd-C, 5%ig, in 50 ml Methanol/DMF (1/1) hergestellt.

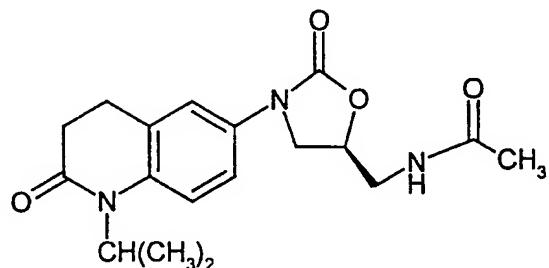
fbL Produkt

5 Ausbeute: 4,2 g (91,1% d.Th.)

Beispiel 87

(5S)-3-(1-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-acetylaminomethyl-oxa-

10 zolidin-2-on



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 73 aus 0,6 g

15 (2 mmol) des Amins aus Beispiel 86, 10 ml Pyridin und 0,21 ml (3 mmol) Acetylchlorid hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/1

fbL Produkt

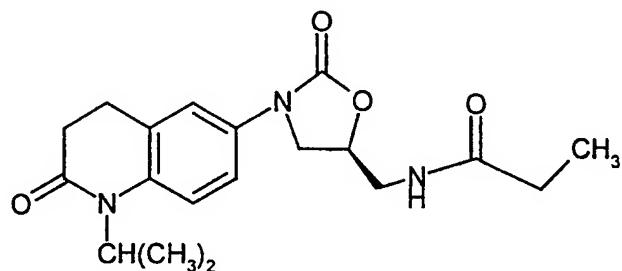
Ausbeute: 270 mg (39,1% d.Th.)

20

Beispiel 88

(5S)-3-(1-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 74 aus 0,3 g (1 mmol) des Amins aus Beispiel 86, 10 ml Pyridin und 0,13 ml (1,5 mmol)

10 Propionylchlorid hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/ Methanol = 100/1

fbL. Produkt

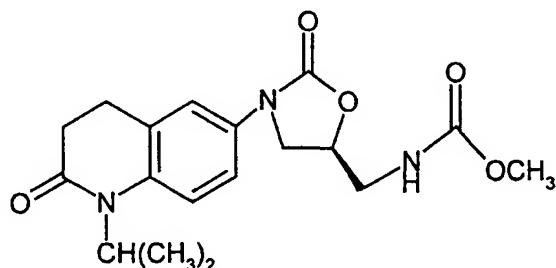
Ausbeute: 160 mg (44,5% d.Th.)

15

Beispiel 89

(5S)-3-(1-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on-6-yl)-5-methoxycarbonyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

20



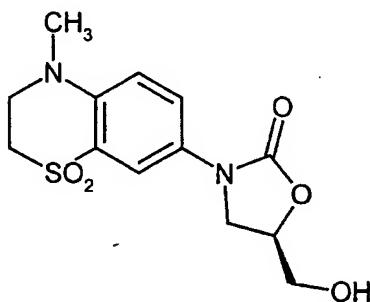
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 75 aus 0,3 g (1 mmol) des Amins aus Beispiel 86, 10 ml Pyridin und 0,11 ml (1,5 mmol) Chlorameisensäuremethylester hergestellt. Säulenchromatographische Trennung: Dichlormethan/ Methanol =100/1

5 fbl. Produkt

Ausbeute: 140 mg (38,7% d.Th.)

Beispiel 90

10 (5R)-3-(4-Methyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzthiazin-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on

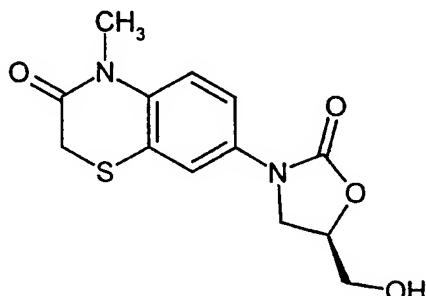


15 14,3 g (41,3 mmol) 7-Benzylloxycarbonylamino-4-methyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin werden in 85 ml DMSO mit 7 ml (50 mmol) R-(-)-Glycidylbutyrat und 1 ml tert. Butylimino-tris-(dimethylamino)-phosphoran bei 90°C über Nacht gerührt. Anschließend werden 0,91 g Kaliumcarbonat und 13 ml Methanol zugegeben. Das Gemisch wird 30 Minuten bei 40°C gerührt. Der Ansatz wird auf Wasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/1,5) chromatographiert.

20 Ausbeute: 1,3 g (10% d.Th.)

Beispiel 91

(5R)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzthiazin-3-on-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



5

27,6g (0,084mol) 4-Methyl-2H-1,4-benzthiazin-3-on werden in 480 ml THF p.a. bei -78°C unter Argon vorgelegt. Es werden 33,6 ml (0,084 mol) n-Butyllithium (2,5N in Hexan) und anschließend 11,76 ml (0,084 mol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat zugetropft und unter Erwärmung auf Raumtemperatur über Nacht nachgerührt. Der Ansatz wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt, mit Essigester extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird mit Methanol verrieben und getrocknet.

Ausbeute: 18 g (73% d.Th.)

15 R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/5) = 0,29

Analog zum Beispiel 91 werden die Verbindungen in Tabelle I erhalten:

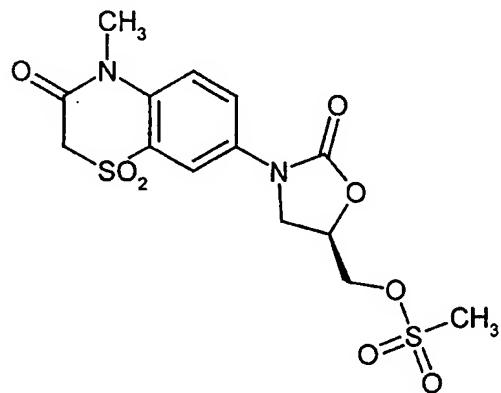
Tabelle 1:

| Beispiel-Nr. | Struktur | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R _f (Laufmittel/Verhältnis) |
|--------------|----------|--------------------|----------|--|
| 92 | | 48 | 110-115 | 0,33 (Dichlormethan/Methanol = 100/5) |
| 93 | | 87 | 155 | 0,33 (Dichlormethan/Methanol = 100/5) |

Beispiel 94

5

(5R)-3-(4-Methyl-1,1-dioxo-2H-1,4-benzthiazin-3-on-7-yl)-5-methan-sulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on



10

2,4 g (7,7mmol) der Verbindung aus Beispiel 91 werden mit 1,54 ml Triethylamin in 40 ml Dichlormethan bei 0°C vorgelegt. Es wird die Lösung von 0,96 ml Methan-sulfonylchlorid in 3 ml Dichlormethan zugetropft und 30 Minuten nachgerührt. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Eiswasser

versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird mit Ether verrieben.

Ausbeute: 1,6 g (53% d.Th.)

fbl. Öl

5 R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,59

Analog zum Beispiel 94 werden die in Tabelle 2 enthaltenen Verbindungen synthetisiert:

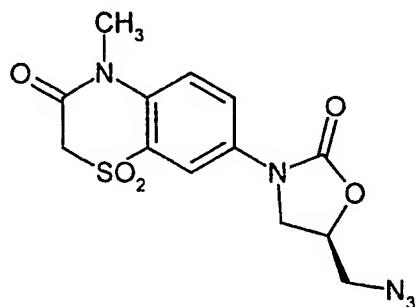
10 **Tabelle 2**

| Beispiel-Nr. | Struktur | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R_f (Laufmittel/Verhältnis) |
|--------------|----------|--------------------|----------|--|
| 95 | | 90 | Öl | 0,45 (Dichlormethan/Methanol = 100/5) |
| 96 | | 95 | 118 | 0,5 (Dichlormethan/Methanol = 100/5) |
| 97 | | quant. | Öl | 0,58 (Dichlormethan/Methanol = 100/5) |

Mes = Methansulfonyl = Mesyl

Beispiel 98

(5R)-3-(4-Methyl-1,1-dioxo-1,4-benzthiazin-7-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on



5

1,6 g (4,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 94 werden mit 346 mg (5,33 mmol) Natriumazid in 5 ml DMF 6 Stunden bei 70°C gerührt. Der abgekühlte Ansatz wird auf Eiswasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

10

Rohausbeute: 1,3 g

Analog zum Beispiel 98 werden die Verbindungen in Tabelle 3 erhalten:

Tabelle 3

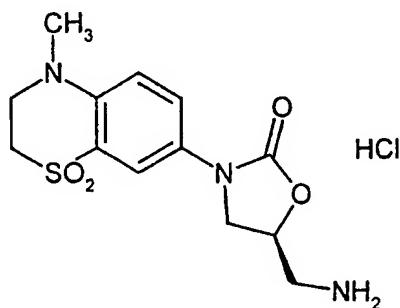
15

| Beispiel-Nr. | Struktur | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R _f (Laufmittel/Verhältnis) |
|--------------|----------|--------------------|----------|---|
| 99 | | 58 | 106 | 0,54 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5) |
| 100 | | 80 | Öl | 0,61 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5) |

| Beispiel-Nr. | Struktur | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R _f (Laufmittel/Verhältnis) |
|--------------|----------|--------------------|----------|--|
| 101 | | 82 | Öl | 0,69 (Dichlormethan / Methanol = 100/5) |

Beispiel 102

5 (5S)-3-(4-Methyl-1,1-dioxo-2H-1,4-benzthiazin-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-
on-hydrochlorid



10 2 g (4,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 98 werden in 200 ml Essigester mit
200 mg Pd/C bei 3bar bis zur vollständigen Umsetzung hydriert. Der Ansatz wird
über Celite filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel:
Dichlormethan / Methanol = 10/1) chromatographiert.

Ausbeute: 400 mg (32% d.Th.)

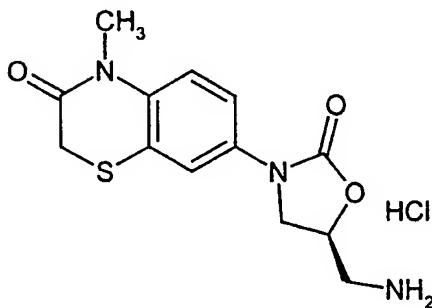
Fp: amorph, fbl.

15 R_f (Dichlormethan / Methanol = 9:1): 0,13

Beispiel 103

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzthiazin-3-on-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on-hydrochlorid

5



9 g (28,13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 99 werden in 40 ml Ethylenglycoldimethylether vorgelegt. Bei 50°C werden 4,22 g (33,75 mmol) Trimethylphosphit zugetropft und 1 Stunde bei 100°C gerührt. Der abgekühlte Ansatz wird mit 5 ml 6N Salzsäure versetzt und 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird im Argonstrom abdestilliert, der Rückstand in Methanol aufgenommen und das Produkt mit Ether ausgefällt.

Ausbeute: 5,9 g (65% d.Th.)
15 Schmelzpunkt: >250°C

Analog zum Beispiel 103 werden die Verbindungen in Tabelle 4 erhalten:

Tabelle 4:

20

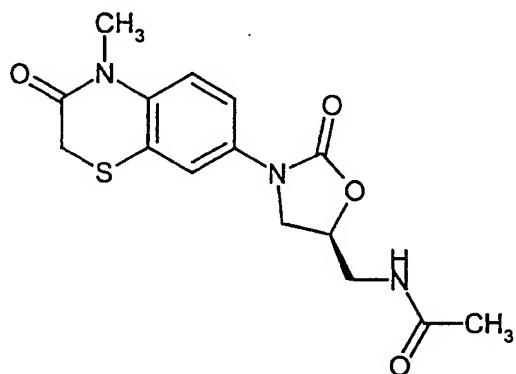
| Beispiel-Nr. | Struktur | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R _f (Laufmittel/Verhältnis) |
|--------------|----------|--------------------|----------|--|
| 104 | | quant. | Öl | 0,13 (Dichlormethan/Methanol = 9/1) |

| | | | | |
|-----|--|----|----|---|
| 105 | | 55 | Öl | 0,14 (Dichlormethan / Methanol = 9/1) |
|-----|--|----|----|---|

Beispiel 106

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzthiazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-

5 on



822 mg (2,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 103 werden mit 0,76 ml (5,5 mmol)

Triethylamin in 30 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C wird die Lösung von

10 216 mg Acetylchlorid in 1 ml Dichlormethan zugetropft und 30 Minuten nachge-

rührt. Der Ansatz wird einrotiert und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel:

Dichlormethan/Methanol = 100/5) chromatographiert. Das erhaltene Produkt wird

mit Ether verrieben.

Ausbeute: 700 mg (83% d.Th.)

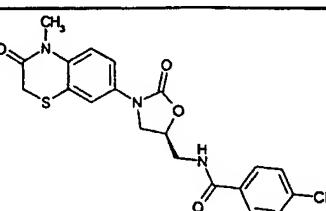
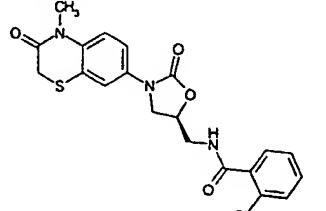
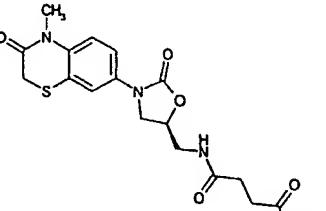
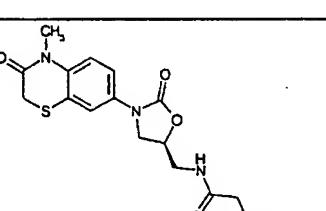
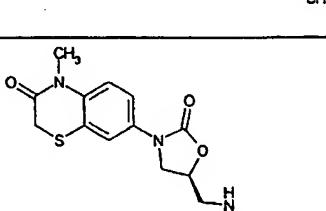
15 Schmelzpunkt: 216°C

R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/5) = 0,21

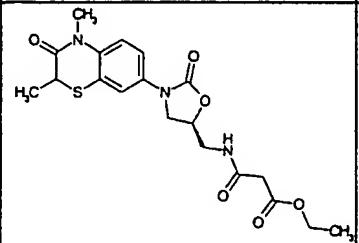
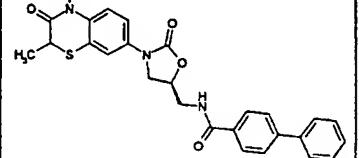
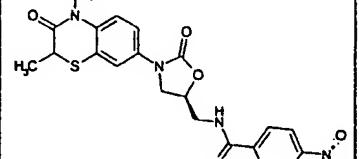
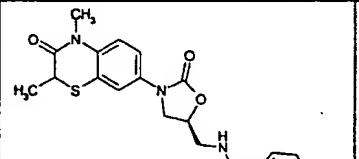
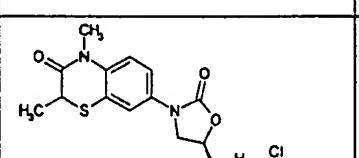
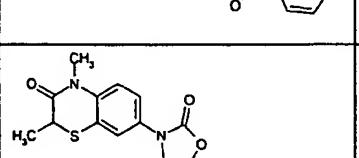
Die in Tabelle 5 aufgeführten Verbindungen werden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 106 hergestellt.

Tabelle 5:

| Beispiel- Nr. | Struktur | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R _f (Lauf- mittel/Verhältnis) |
|------------------|----------|-----------------------|----------|--|
| 107 | | 40 | 216 | 0,53 (Dichlormethan / Methanol = 9/1) |
| 108 | | 32 | 168-169 | 0,66 (Dichlormethan/ Methanol = 9/1) |
| 109 | | 67 | 154 | 0,2 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5) |
| 110 | | 56 | 120 | 0,35 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5) |
| 111 | | 63 | 156 | 0,29 (Dichlormethan/ Methanol = 100/2,5) |
| 112 | | 73 | 160 | 0,58 (Dichlormethan/ Methanol = 9/1) |

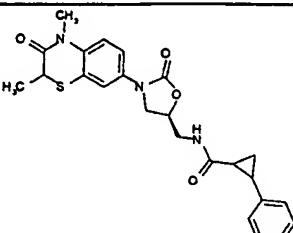
| Beispiel- Nr. | Struktur | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R _f (Lauf- mittel/Verhältnis) |
|------------------|---|-----------------------|----------|--|
| 126 |  | 66 | 217 | 0,46 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5) |
| 127 |  | 58 | 203 | 0,47 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5) |
| 128 |  | 78 | 155 | 0,42 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5) |
| 129 |  | 48 | 162 | 0,40 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5) |
| 130 |  | 44 | 100 | 0,47 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5) |

| Beispiel- Nr. | Struktur | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R _f (Lauf- mittel/Verhältnis) |
|------------------|----------|-----------------------|----------|--|
| 137 | | 74 | Öl | - |
| 138 | | 89 | 115-118 | - |
| 139 | | 61 | 111-115 | - |
| 140 | | 50 | 90 | - |
| 141 | | 64 | 85 | - |

| Beispiel- Nr. | Struktur | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R _f (Lauf- mittel/Verhältnis) |
|------------------|---|-----------------------|----------|--|
| 142 |  | 51 | 133 | - |
| 143 |  | 88 | 180-183 | - |
| 144 |  | 74 | 120 | - |
| 145 |  | 21 | 186 | - |
| 146 |  | 75 | 198 | - |
| 147 |  | 78 | 115 | - |

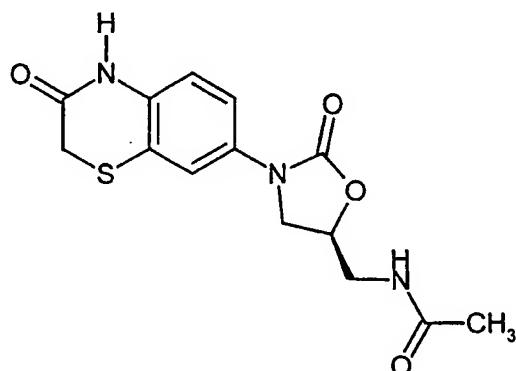
| Beispiel- Nr. | Struktur | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R _f (Lauf- mittel/Verhältnis) |
|------------------|----------|-----------------------|----------|--|
| 148 | | 77 | 130-133 | - |
| 149 | | 56 | 95 | - |
| 150 | | 65 | 125-130 | - |
| 151 | | 45 | Öl | - |
| 152 | | 25 | 100 | - |
| 153 | | 54 | 110 | - |

| Beispiel-Nr. | Struktur | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R _f (Laufmittel/Verhältnis) |
|--------------|----------|--------------------|----------|--|
| 154 | | 28 | 75 | - |
| 155 | | 53 | 233 | - |
| 156 | | 36 | Öl | - |
| 157 | | 58 | 158-162 | - |
| 158 | | 55 | - | - |
| 159 | | 53 | 135-142 | - |

| Beispiel-Nr. | Struktur | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R _f (Laufmittel/Verhältnis) |
|--------------|---|--------------------|----------|--|
| 160 |  | 49 | 120-122 | - |

Beispiel 161

5 (5S)-3-(2H-1,4-Benzothiazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



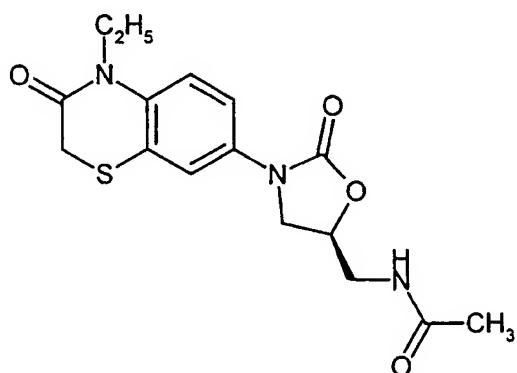
10 4 g (13,6 mmol) (5S)-3-(Benzothiazol-6-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on werden in 9,6 ml Ethanol und 4,8 ml Hydrazinhydrat 2 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend werden 1,376 g (14,56 mmol) Chloressigsäure und 1,456 g Natriumhydroxid in 14,6 ml Wasser zugesetzt. Das Gemisch wird ca. 30 Minuten am Rückfluß gekocht. Der Ansatz wird auf Wasser gegeben, mit konzentrierter Salzsäure sauer gestellt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet.

15 Ausbeute: 2 g (45% d.Th.)

Beispiel 162

(5S)-3-(4-Ethyl-2H-1,4-benzothiazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-

5 on



612 mg (2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 161 werden mit 456 mg (3 mmol)

DBU in 4 ml DMF 1 Stunde bei 60°C gerührt. Anschließend werden 374 mg

10 (2,4 mmol) Jodethan zugegeben und 2 Stunden bei 100°C gerührt. Der Ansatz wird auf Wasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3) chromatographiert.

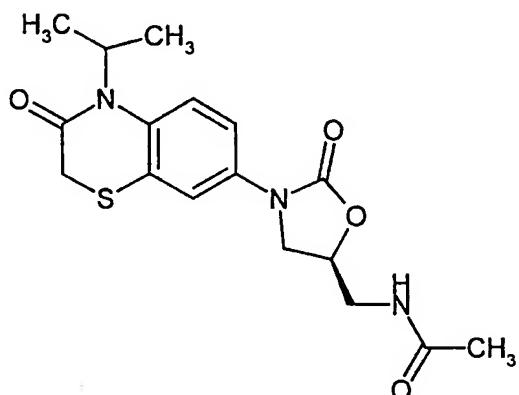
Ausbeute: 180 mg (25% d.Th.)

15 Schmelzpunkt: 174°C

 R_f (Dichlormethan / Methanol = 9/1) = 0,53

Beispiel 163

(5S)-3-(4-Isopropyl-2H-1,4-benzothiazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



5

1 g (3,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 161 wird mit 1,95 g (11,5 mmol) Isopropyliodid und 1,285 g (9,3 mmol) Kaliumcarbonat in 45 ml 2-Propanol über Nacht am Rückfluß gekocht. Anschließend wird nochmals die gleiche Menge Isopropyl-
10 iodid nachgegeben und erneut 24 Stunden gekocht. Der Ansatz wird filtriert, eingeengt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3) chromatographiert. Das erhaltene Rohprodukt wird mit Ether verrieben.

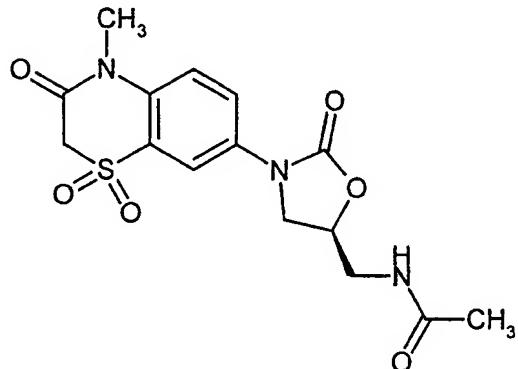
Ausbeute: 200 mg (29% d.Th.)

Schmelzpunkt: 150°C

15

Beispiel 164

(5S)-3-(4-Methyl-1,1-dioxo-2H-1,4-benzothiazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



5

402 mg (1,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 106 werden mit 1,07 g (2,16 mmol) Magnesiummonoperoxyphthalsäuresalz (80%) in 80 ml Dichlormethan 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Der Ansatz wird mit Natriumhydrogensulfit-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/4) chromatographiert.

Das erhaltene Rohprodukt wird in Essigester aufgenommen und durch Zugabe von Petrolether ausgefällt.

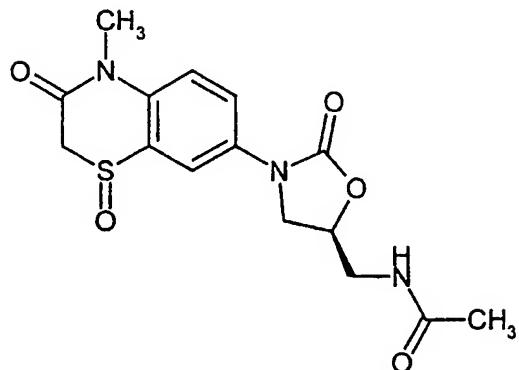
Ausbeute: 45 mg (10% d.Th.)

15 Schmelzpunkt: 159°C

R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/5) = 0,11

Beispiel 165

(5S)-3-(4-Methyl-1-oxo-2H-1,4-benzothiazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



5

201 mg (0,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 106 werden mit 445 mg (0,72 mmol) Magnesiummonoperoxyphthalsäuresalz in 40 ml Dichlormethan 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird analog Beispiel 164 aufgearbeitet.

10 Ausbeute: 28 mg (13% d.Th.)

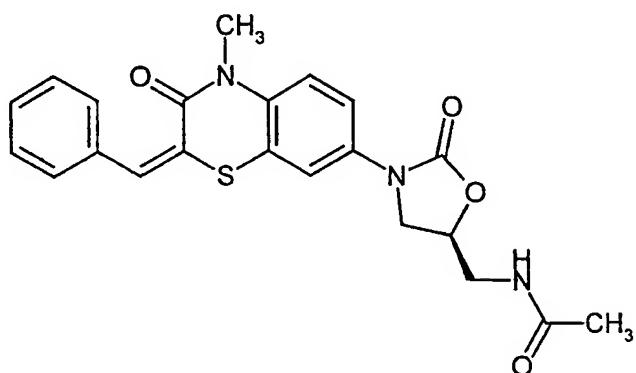
Schmelzpunkt: 166°C

R_f (Dichlormethan / Methanol =100:5) = 0,07

Beispiel 166

(5S)-3-(2-Benzyliden-4-methyl-2H-1,4-benzothiazin-3-on-7-yl-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on

5



335 mg (0,79 mmol) der Verbindung aus Beispiel 106 werden in 2 ml DMF mit 176 mg (1,6 mmol) Benzaldehyd vorgelegt. Anschließend werden 108 mg (1,9

10 mmol) Natriummethylat zugegeben und 90 Minuten auf 100°C erwärmt. Der abgekühlte Ansatz wird auf Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/4) chromatographiert. Das erhaltene Zwischenprodukt wird mit 92 mg (0,057 mmol) Carbonyldiimidazol in 15 5 ml Tetrahydrofuran über Nacht bei 60°C gerührt. Der Ansatz wird eingeengt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3) chromatographiert.

Das erhaltene Zwischenprodukt wird mit 92 mg (0,057 mmol) Carbonyldiimidazol in 5 ml Tetrahydrofuran über Nacht bei 60°C gerührt. Der Ansatz wird eingeengt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3) chromatographiert.

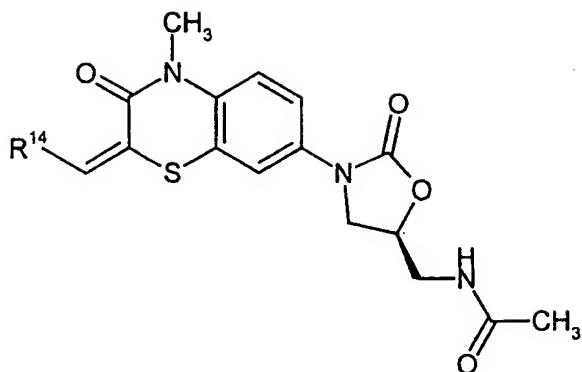
Ausbeute: 110 mg (26% d.Th.)

Schmelzpunkt: 226°C

20 R_f (Dichlormethan / Methanol = 100/5) = 0,47

Analog zum Beispiel 166 werden die in Tabelle 6 aufgeführten Verbindungen erhalten:

Tabelle 6:

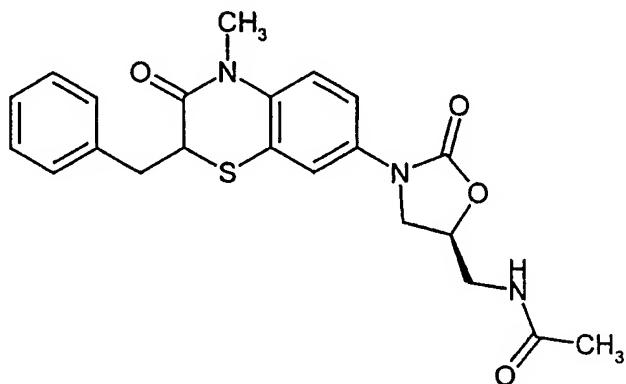


| Beispiel-Nr. | R ¹⁴ | Ausbeute (% d.Th.) | Fp. (°C) | R _f (Laufmittel, Verhältnis) |
|--------------|--------------------|--------------------|----------|---|
| 167 | Cl- | 11 | 135 | 0,1 (Dichlormethan/ Methanol = 100/2,5) |
| 168 | CH ₃ O- | 65 | 237 | 0,3 (Dichlormethan/ Methanol = 100/5) |
| 169 | | 10 | 264 | 0,2 (Dichlormethan/ Methanol = 9/1) |

Beispiel 170

(5S)-3-(2-Benzyl-4-methyl-2H-1,4-benzothiazin-3-on-7-yl)-5-acetylaminomethyl-
oxazolidin-2-on

5



250 mg (0,55 mmol) der Verbindung aus Beispiel 166 werden in 100 ml THF mit
50 mg Pd/C (10%) bei 50°C und 3 bar über Nacht hydriert. Der Katalysator wird ab-
10 filtriert und das Lösungsmittel einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Lauf-
mittel: Dichlormethan / Aceton = 2/1) chromatographiert.

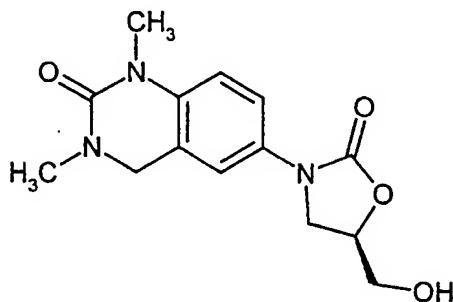
Ausbeute: 205 mg (82% d.Th.)

Schmelzpunkt: 120°C

Beispiel 171

(5R)-3-(1,3-Dimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon-6-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on

5



Eine auf -78°C gekühlte, gerührte Lösung von 1,63 g (5,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel 45A und 1 mg 1,10-Phenanthrolinhydrat in 25 ml wasserfreiem THF wird bis zum Farbumschlag langsam mit 3,13 ml (5,00 mmol) einer 1,6-molaren Lösng von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Danach tropft man 0,83 g (5,00 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat zu und lässt die Temperatur der Reaktionsmischung innerhalb von 16 h auf Raumtemperatur ansteigen. Dann werden innerhalb von 15 min 20 ml einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung zugetropft. Die Wasserphase wird mit 3 x 50 ml Essigester extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt, mit 2 x 30 ml NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdampfen des Lösemittels im Vakuum und Chromatographie des Rückstands an 150 g Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 95/5) erhält man 0,87 g (58% d.Th.) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

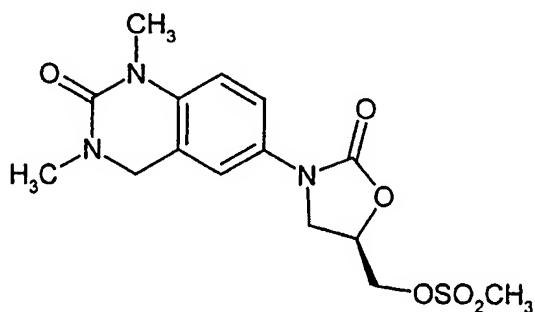
20 Fp.: 167°C

R_f = 0,21 (Dichlormethan/Methanol = 95/5)

Beispiel 172

(5R)-3-(1,3-Dimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolin-6-yl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on

5



Eine auf 0°C gekühlte, gerührte Lösung von 3,20 g (14,42 mmol) der Verbindung aus Beispiel 171 und 3,40 ml (34,51 mmol) Triethylamin in 80 ml wasserfreiem Dichlormethan wird langsam mit 1,79 ml (23.07 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Man röhrt 10 min bei 0-5°C nach und röhrt das Gemisch in 150 ml Eiswasser ein. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 20 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und 20 ml Eiswasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 15 ml Methanol verrührt, abgesaugt und im Hochvakuum bei 70°C getrocknet. Man erhält 4,60 g (85% d.Th.) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

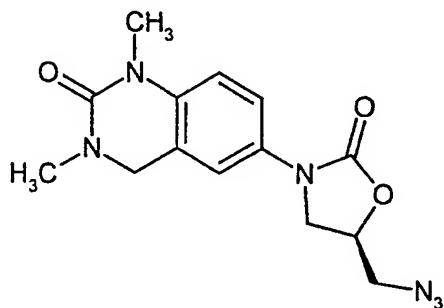
10 Fp.: 137°C

15 R_f = 0,26 (Dichlormethan/Methanol = 95/5)

Beispiel 173

(5R)-3-(1,3-Dimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon-6-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on

5



Eine gerührte Lösung von 4,80 g (13 mmol der Verbindung aus Beispiel 172 in 30 ml wasserfreiem DMF wird mit 0,91 g (14,04 mmol) Natriumazid versetzt und 1 h bei 70°C gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und röhrt in 500 ml Eiswasser ein. Der entstandene Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt, dreimal mit 20 ml Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 3,70 g (89% d.Th.) der Titelverbindung als helle Kristalle.

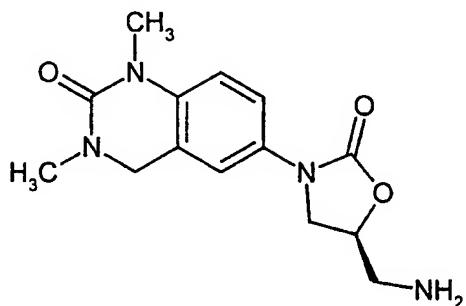
Schmp.: ab 146°C (Zers.)

15 R_f = 0,68 (Dichlormethan/Methanol = 9/1)

Beispiel 174

(5S)-3-(1,3-Dimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon-6-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Eine Lösung von 3,16 g (10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 173 in 20 ml DMF wird in Gegenwart von 100 mg Palladium auf Kohle (5%) bei einem Druck von 3 bar 10 Wasserstoff 2 h bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Nach Chromatographie des Rückstands an 80 g Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 9/1) erhält man 2,31 g (77% d.Th.) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

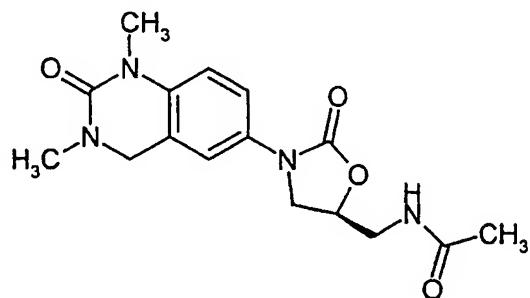
Fp.: 119°C (Zers.)

15 $R_f = 0,21$ (Dichlormethan/Methanol = 9/1)

Beispiel 175

(5S)-3-(1,3-Dimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon-6-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



Zu einer gerührten, auf 0°C gekühlten Lösung von 0,51 g (1,75 mmol) der Verbindung aus Beispiel 174 in 6 ml wasserfreiem Pyridin tropft man langsam 0,19 ml (2,63 mmol) Acetylchlorid und röhrt 1 h bei 0°C nach. Danach wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser eingerührt. Das Gemisch wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand durch Chromatographie an 50 g Kieselgel (Dichlormethan / Methanol = 9/1) gereinigt und das erhaltene Produkt durch Verreiben mit wenig Essigester kristallisiert. Man erhält 300 mg (49% d.Th.) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

10
15

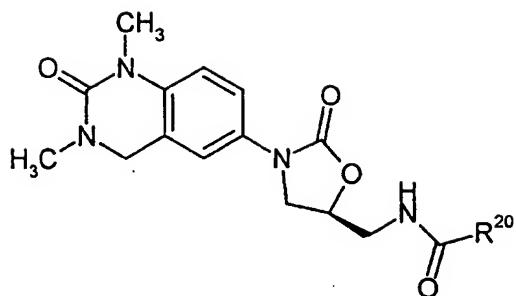
Fp.: 201°C

 $R_f = 0,29$ (Dichlormethan/Methanol = 9:1)

20

Analog zur Vorschrift des Beispiels 175 erhält man die in Tabelle 7 aufgeführten Produkte.

Tabelle 7



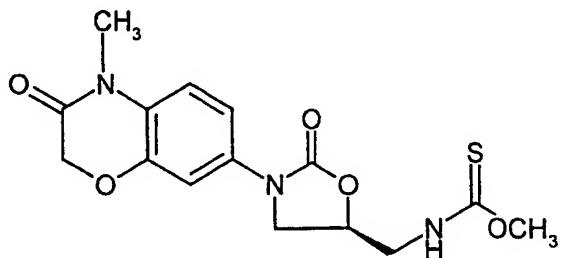
| Beispiel-Nr. | R ²⁰ | Ausbeute (% d.Th.) | Schmp. (°C) | R _f (Laufmittel, Verhältnis) |
|--------------|---------------------------------|--------------------|-------------|---|
| 176 | CH ₂ CH ₃ | 41 | 169 | 0,50 (I, 9:1) |
| 177 | OCH ₃ | 20 | Schaum | 0,49 (I, 9:1) |

5

Laufmittel I = Dichlormethan / Methanol

Beispiel 178

10 (5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-methoxythiocarbonylamino-methyl-oxazolidin-2-on



15 1,49 g (5,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 und 1,31 g (10,7 mmol) Thionokohlensäuremonomethylestermonothiomethylester werden in 5 ml Methanol mit

2,34 ml (13,4 mmol) Hünigbase versetzt und 18 h bei RT gerührt. Anschließend wird eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 100:3).

Ausbeute: 960 mg (46 % d.Th.)

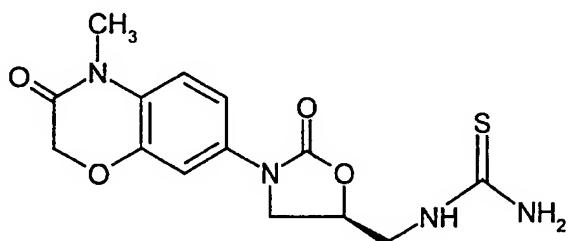
R_f (Dichlormethan/Methanol 100:7): 0,66

5 Wirkdaten: alle drei Keime $\leq 0,5$

Beispiel 179

(5S)-3-(4-Methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-7-yl)-5-aminothiocarbonylaminomethyl-

10 oxazolidin-2-on



15 300 mg (1,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 und 190 mg (1,6 mmol)

Thiophosgen werden mit 320 mg (3,25 mmol) Calciumcarbonat 18 h in 9 ml
Chloroform/Wasser 1:1 gerührt. Nach extraktiver Aufarbeitung und Einengen wird
mit 15 ml 2N Ammoniak in Methanol versetzt. Die Lösung wird über Nacht gerührt
und eingeeengt. Durch Versetzen des Rückstandes mit Dichlormethan erhält man das
Produkt.

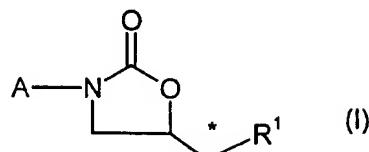
20 Ausbeute: 140 mg (36 % d.Th.)

R_f (Dichlormethan/Methanol 100:7): 0,67

Wirkdaten: alle drei Keime $\leq 0,5$

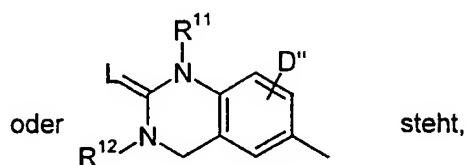
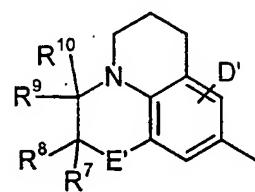
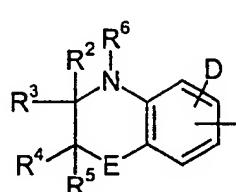
Patentansprüche

1. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I),



in welcher

A für Reste der Formeln



worin

D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy,

15 Halogen, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylthio oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20

E und E' gleich oder verschieden sind und die -CH₂-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -SO oder -SO₂ bedeuten,

5 L ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel =NR¹³ bedeutet,

worin

10 R¹³ Wasserstoff, Phenyl, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, die ihrerseits ein- bis mehrfach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Halogen substituiert sein können,

20 25 oder

R² und R³, R⁴ und R⁵, R⁷ und R⁸ und/oder R⁹ und R¹⁰ gemeinsam Gruppen der Formel =O, =CH₂ oder =CHR¹⁴ bilden,

30 30 worin

5

R^{14} Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

10

R^6 , R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

15

einen Rest der Formel $-CO-R^{15}$ bedeuten,

20

R^{15} Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, ein 5- bis 7-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, wobei die unter R^{15} aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

25

30

R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^{16}$, $-O-SO_2-R^{17}$ oder $-NR^{18}R^{19}$ steht,

worin

R¹⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R¹⁸ und R¹⁹ Wasserstoff bedeuten,

10

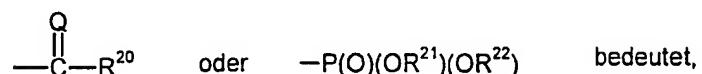
oder

R¹⁸ Wasserstoff bedeutet,

15

und

R¹⁹ einen Rest der Formel



20

worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

25

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

R²⁰ Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

30

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R²⁰ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind.

5

oder

10

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocyclus aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist.

15

oder

20

R^{20} einen Rest der Formel $-NR^{23}R^{24}$ bedeutet,

worin

25

R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N gebundenes Morpholin substituiert ist.

30

R^{21} und R^{22} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

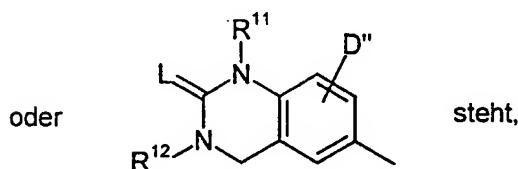
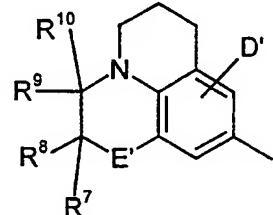
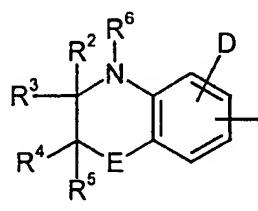
5 und deren Stereoisomere und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

in welcher

10

A für Reste der Formeln



15

worin

D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Formyl, Trifluormethyl oder Nitro bedeuten,

20

E und E' gleich oder verschieden sind und die -CH₂-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -SO oder -SO₂ bedeuten,

5 L ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel -NR¹³ bedeutet,

worin

10 R¹³ Wasserstoff, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, die ihrerseits ein- bis mehrfach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein können,

20

oder

25 R² und R³, R⁴ und R⁵, R⁷ und R⁸ und/oder R⁹ und R¹⁰ gemeinsam

Gruppen der Formel =O, =CH₂ oder =CHR¹⁴ bilden,

worin

30 R¹⁴ Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl oder Furyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach durch Fluor, Chlor, Brom oder durch

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

5 R⁶, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alcoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

10 einen Rest der Formel -CO-R¹⁵ bedeuten,

worin

15 R¹⁵ Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl, Pyrimidyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, wobei die unter R¹⁵ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

20 R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR¹⁶, -O-SO₂-R¹⁷ oder -NR¹⁸R¹⁹ steht,

25 worin

30 R¹⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R^{17} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-
atomen oder Phenyl bedeutet,

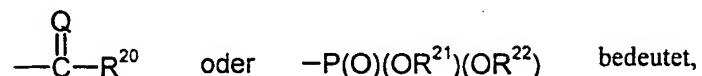
10 R^{18} und R^{19} Wasserstoff bedeuten,

15 oder

20 R^{18} Wasserstoff bedeutet,

25 und

30 R^{19} einen Rest der Formel



35 worin

40 Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

45 R^{20} geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

50 R^{20} Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl
oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch
Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

55 R^{20} Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl,
Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei
die unter R^{20} aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls
bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor,

Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

5

R^{20} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

oder

15

R^{20} einen Rest der Formel $-NR^{23}R^{24}$ bedeutet,

worin

20

R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N gebundenes Morphin substituiert ist,

25

R^{21} und R^{22} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

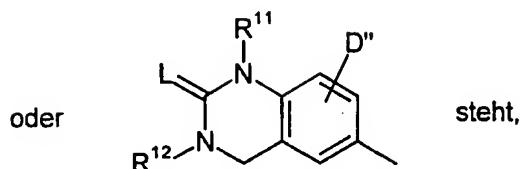
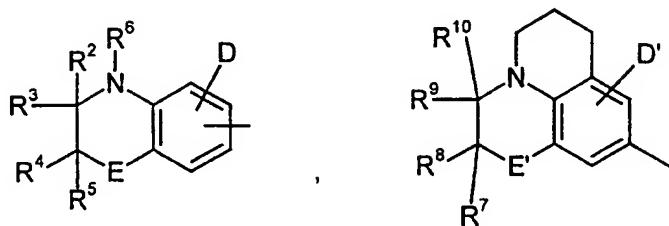
30

und deren Stereoisomere und Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

in welcher

5 A für Reste der Formeln



worin

10

D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff bedeuten,

E und E' gleich oder verschieden sind und die -CH₂-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -SO oder -SO₂ bedeuten,

15

L ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel -NR¹³ bedeutet,

20

worin

R¹³ Wasserstoff, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, die ihrerseits ein- bis mehrfach durch Methoxy, Fluor oder Chlor substituiert sein können,

10 R² und R³, R⁴ und R⁵, R⁷ und R⁸ und/oder R⁹ und R¹⁰ gemeinsam Gruppen der Formel =O, =CH₂ oder =CHR¹⁴ bilden,

15 worin

R¹⁴ Phenyl oder Pyridyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach durch Fluor, Chlor, oder durch Methoxy substituiert sind,

20 R⁶, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

25 einen Rest der Formel -CO-R¹⁵ bedeuten,

worin

R¹⁵ Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl, Pyrimidyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeu-

tet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, wobei die unter R¹⁵ aufgeführten Ring-systeme gegebenenfalls ein- bis mehrfach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind.

R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR¹⁶, -O-SO₂-R¹⁷ oder -NR¹⁸R¹⁹ steht,

worin

R^{16} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoff-
atomen oder Phenyl bedeutet,

20 R¹⁸ und R¹⁹ Wasserstoff bedeuten,

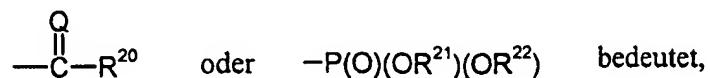
oder

R¹⁸ Wasserstoff bedeutet,

25

und

R¹⁹ einen Rest der Formel



30

worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

5 R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

10 R²⁰ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

15 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R²⁰ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

20 R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

oder

30

R²⁰ einen Rest der Formel -NR²³R²⁴ bedeutet,

worin

R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und

5 Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlen-
stoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch
über N gebundenes Morphin substituiert ist,

10 R²¹ und R²² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3
Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren Stereoisomere und Salze.

15

4. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch
1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

20 5. Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß
Anspruch 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Jonal Application No

PCT/EP 99/00096

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D413/04 C07D498/06 C07D417/04 A61K31/535 A61K31/54
 A61K31/47 C07D413/14 C07D417/14 //C07D498/06,265:00,
 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y | WO 97 19089 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 29 May 1997 see claims --- | 1-5 |
| Y | DE 196 01 265 A (BAYER AG) 17 July 1997 cited in the application see claims --- | 1-5 |
| Y | DE 196 49 095 A (BAYER AG) 7 August 1997 cited in the application see claims --- | 1-5 |
| Y | DE 196 04 223 A (BAYER AG) 7 August 1997 cited in the application see claims --- | 1-5 |
| | | -/- |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 1999

Date of mailing of the International search report

21/05/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/00096

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y | EP 0 359 418 A (THE UPJOHN COMPANY) 21 March 1990 see claims ----- | 1-5 |
| Y | CHUNG-HO PARK ET AL: "ANTIBACTERIALS. SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY STUDIES OF 3-ARYL -2-OXOAZOLIDINES. 4. MULTIPLY-SUBSTITUTED ARYL DERIVATIVES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 6, 20 March 1992, pages 1156-1165, XP000567006 cited in the application see the whole document ----- | 1-5 |
| Y | EP 0 694 543 A (BAYER AG) 31 January 1996 cited in the application see claims ----- | 1-5 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 99/00096

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|------------------|--|--|--|
| WO 9719089 | A 29-05-1997 | AU 7665196 A EP 0874852 A | | 11-06-1997 04-11-1998 |
| DE 19601265 | A 17-07-1997 | AU 1009797 A BG 101131 A BR 9700688 A CA 2194945 A CZ 9700128 A EP 0785197 A HR 960614 A HU 9700126 A JP 9194478 A NO 970174 A NZ 314057 A PL 317930 A SG 46764 A SK 5897 A US 5861413 A | | 24-07-1997 30-04-1998 01-09-1998 17-07-1997 13-08-1997 23-07-1997 28-02-1998 28-12-1998 29-07-1997 17-07-1997 25-11-1998 21-07-1997 20-02-1998 10-09-1997 19-01-1999 |
| DE 19649095 | A 07-08-1997 | AU 1251797 A BG 101194 A BR 9700903 A CA 2196859 A CZ 9700341 A EP 0789026 A HR 970049 A HU 9700328 A JP 10001480 A NO 970512 A NZ 314178 A PL 318278 A SK 15797 A | | 14-08-1997 30-04-1998 18-08-1998 07-08-1997 13-08-1997 13-08-1997 30-04-1998 28-08-1998 06-01-1998 07-08-1997 23-12-1998 18-08-1997 08-10-1997 |
| DE 19604223 | A 07-08-1997 | AU 1251697 A BR 9700885 A CA 2196862 A CN 1160051 A CZ 9700340 A EP 0789025 A HR 970048 A HU 9700358 A JP 9316073 A NO 970511 A NZ 314179 A PL 318277 A SG 50791 A SK 15897 A US 5792765 A | | 14-08-1997 27-10-1998 07-08-1997 24-09-1997 13-08-1997 13-08-1997 30-04-1998 28-07-1998 09-12-1997 07-08-1997 23-12-1998 18-08-1997 20-07-1998 08-10-1997 11-08-1998 |
| EP 0359418 | A 21-03-1990 | AT 112773 T AU 617871 B AU 4195789 A CA 1335103 A DE 68918792 D DK 45591 A EP 0434714 A EP 0609905 A HK 1002234 A | | 15-10-1994 05-12-1991 02-04-1990 04-04-1995 17-11-1994 13-03-1991 03-07-1991 10-08-1994 07-08-1998 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/00096

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------|------------------|
| EP 0359418 | A | JP | 11080139 A | 26-03-1999 |
| | | JP | 2865211 B | 08-03-1999 |
| | | JP | 4500665 T | 06-02-1992 |
| | | KR | 138262 B | 15-05-1998 |
| | | WO | 9002744 A | 22-03-1990 |
| | | US | 5164510 A | 17-11-1992 |
| | | US | 5182403 A | 26-01-1993 |
| | | US | 5225565 A | 06-07-1993 |
| EP 0694543 | A | 31-01-1996 | DE | 4425612 A |
| | | | AU | 04-04-1996 |
| | | | AU | 699940 B |
| | | | BG | 17-12-1998 |
| | | | CA | 2498595 A |
| | | | CN | 01-02-1996 |
| | | | CZ | 99790 A |
| | | | FI | 30-04-1996 |
| | | | HR | 2154025 A |
| | | | HU | 21-01-1996 |
| | | | JP | 1119647 A |
| | | | NO | 03-04-1996 |
| | | | NO | 9501872 A |
| | | | NZ | 14-02-1996 |
| | | | PL | 953477 A |
| | | | SG | 22-01-1996 |
| | | | SK | 75035 A |
| | | | US | 18-10-1996 |
| | | | US | 8041056 A |
| | | | ZA | 07-02-1996 |
| | | | US | 952865 A |
| | | | ZA | 22-01-1997 |
| | | | PL | 272597 A |
| | | | SG | 22-01-1997 |
| | | | SK | 309686 A |
| | | | US | 18-10-1996 |
| | | | US | 33427 A |
| | | | ZA | 06-05-1997 |
| | | | ZA | 91795 A |
| | | | ZA | 01-12-1998 |
| | | | ZA | 5627181 A |
| | | | ZA | 5843967 A |
| | | | ZA | 9506018 A |
| | | | | 13-03-1996 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00096

| | | | | |
|--|--|---|--|--|
| A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07D413/04 C07D498/06 C07D417/04 A61K31/535 A61K31/54 A61K31/47 C07D413/14 C07D417/14 // (C07D498/06, 265:00, 221:00) | | | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK | | | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07D A61K | | | | |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | | | |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) | | | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | | | |
| Kategorie* | | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. | |
| Y | | WO 97 19089 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 29. Mai 1997 siehe Ansprüche --- DE 196 01 265 A (BAYER AG) 17. Juli 1997 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche --- DE 196 49 095 A (BAYER AG) 7. August 1997 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche --- DE 196 04 223 A (BAYER AG) 7. August 1997 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche --- -/-- | 1-5 1-5 1-5 1-5 | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | | Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen | <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie | |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist | | "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | | Absendedatum des Internationalen Rechercheberichts | | |
| 12. Mai 1999 | | 21/05/1999 | | |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Bediensteter Henry, J | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00096

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| Y | EP 0 359 418 A (THE UPJOHN COMPANY) 21. März 1990 siehe Ansprüche --- | 1-5 |
| Y | CHUNG-HO PARK ET AL: "ANTIBACTERIALS. SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY STUDIES OF 3-ARYL -2-OXOAZOLIDINES. 4. MULTIPLY-SUBSTITUTED ARYL DERIVATIVES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 35, Nr. 6, 20. März 1992, Seiten 1156-1165, XP000567006 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ----- | 1-5 |
| Y | EP 0 694 543 A (BAYER AG) 31. Januar 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ----- | 1-5 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00096

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|--|---|--|
| WO 9719089 A | 29-05-1997 | AU EP | 7665196 A 0874852 A | 11-06-1997 04-11-1998 |
| DE 19601265 A | 17-07-1997 | AU BG BR CA CZ EP HR HU JP NO NZ PL SG SK US | 1009797 A 101131 A 9700688 A 2194945 A 9700128 A 0785197 A 960614 A 9700126 A 9194478 A 970174 A 314057 A 317930 A 46764 A 5897 A 5861413 A | 24-07-1997 30-04-1998 01-09-1998 17-07-1997 13-08-1997 23-07-1997 28-02-1998 28-12-1998 29-07-1997 17-07-1997 25-11-1998 21-07-1997 20-02-1998 10-09-1997 19-01-1999 |
| DE 19649095 A | 07-08-1997 | AU BG BR CA CZ EP HR HU JP NO NZ PL SK | 1251797 A 101194 A 9700903 A 2196859 A 9700341 A 0789026 A 970049 A 9700328 A 10001480 A 970512 A 314178 A 318278 A 15797 A | 14-08-1997 30-04-1998 18-08-1998 07-08-1997 13-08-1997 13-08-1997 30-04-1998 28-08-1998 06-01-1998 07-08-1997 23-12-1998 18-08-1997 08-10-1997 |
| DE 19604223 A | 07-08-1997 | AU BR CA CN CZ EP HR HU JP NO NZ PL SG SK US | 1251697 A 9700885 A 2196862 A 1160051 A 9700340 A 0789025 A 970048 A 9700358 A 9316073 A 970511 A 314179 A 318277 A 50791 A 15897 A 5792765 A | 14-08-1997 27-10-1998 07-08-1997 24-09-1997 13-08-1997 13-08-1997 30-04-1998 28-07-1998 09-12-1997 07-08-1997 23-12-1998 18-08-1997 20-07-1998 08-10-1997 11-08-1998 |
| EP 0359418 A | 21-03-1990 | AT AU AU CA DE DK EP EP HK | 112773 T 617871 B 4195789 A 1335103 A 68918792 D 45591 A 0434714 A 0609905 A 1002234 A | 15-10-1994 05-12-1991 02-04-1990 04-04-1995 17-11-1994 13-03-1991 03-07-1991 10-08-1994 07-08-1998 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00096

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0359418 A | | JP 11080139 A | 26-03-1999 |
| | | JP 2865211 B | 08-03-1999 |
| | | JP 4500665 T | 06-02-1992 |
| | | KR 138262 B | 15-05-1998 |
| | | WO 9002744 A | 22-03-1990 |
| | | US 5164510 A | 17-11-1992 |
| | | US 5182403 A | 26-01-1993 |
| | | US 5225565 A | 06-07-1993 |
| EP 0694543 A | 31-01-1996 | DE 4425612 A | 04-04-1996 |
| | | AU 699940 B | 17-12-1998 |
| | | AU 2498595 A | 01-02-1996 |
| | | BG 99790 A | 30-04-1996 |
| | | CA 2154025 A | 21-01-1996 |
| | | CN 1119647 A | 03-04-1996 |
| | | CZ 9501872 A | 14-02-1996 |
| | | FI 953477 A | 21-01-1996 |
| | | HR 950408 A | 30-04-1997 |
| | | HU 75035 A | 28-03-1997 |
| | | JP 8041056 A | 13-02-1996 |
| | | NO 952865 A | 22-01-1996 |
| | | NZ 272597 A | 29-01-1997 |
| | | PL 309686 A | 22-01-1996 |
| | | SG 33427 A | 18-10-1996 |
| | | SK 91795 A | 07-02-1996 |
| | | US 5627181 A | 06-05-1997 |
| | | US 5843967 A | 01-12-1998 |
| | | ZA 9506018 A | 13-03-1996 |